

УДК 579.61

ПРЕОДОЛЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ К ГЕНТАМИЦИНУ У МЕТИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ СТАФИЛОКОККА

Божкова С.А., Полякова Е.М., Краснова М.В.

*ФГБУ «Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России,
Санкт-Петербург, e-mail: ekaterinapolyakova@rambler.ru*

Рост антибиотикорезистентности микробных патогенов обуславливает необходимость поиска способов повышения эффективности лечения пациентов с инфекциями, вызванными устойчивыми штаммами возбудителей. Один из таких способов – поиск эффективных комбинаций уже известных лекарственных средств разных классов, обладающих синергидным действием. Цель данной работы: оценить *in vitro* активность комбинации гентамицина и диоксилина, обладающих принципиально различным механизмом антимикробного действия, в отношении штаммов метициллинорезистентных стафилококков. Для выяснения характера взаимодействия гентамицина и диоксилина в комбинации применяли последовательно два метода: «шахматной доски» и конструирования кривых гибели/роста тест-культуры при воздействии антимикробных агентов. В качестве тест-культур использовали 2 референс-штамма *S. aureus* ATCC 25923 и ATCC 6538, а также 2 резистентных к гентамицину клинических изолята MRSA, выделенных от пациентов с инфекцией области хирургического вмешательства после эндопротезирования тазобедренного сустава. Установлена крайне невысокая активность диоксилина при воздействии как на штаммы устойчивые к метициллину (156 мкг/мл), так и чувствительные (39 мкг/мл). МПК гентамицина в отношении тестируемых изолятов MRSA в 4 раза превысила МПК для чувствительных к метициллину референс-штаммов. Однако применение антимикробных препаратов в комбинации потребовало существенно меньших их концентраций для эффективного подавления возбудителей. Метод кинетических кривых гибели/роста бактерий подтвердил синергидный характер взаимодействия гентамицина и диоксилина в отношении всех изученных штаммов *S. aureus*. Таким образом, усиление действия гентамицина с помощью разрешенного для системного использования химиопрепарата диоксидин обеспечивает потенцирование бактерицидного эффекта в отношении метициллинорезистентных штаммов стафилококков, что позволяет рассматривать возможность применения предложенной комбинации для лечения инфекций, вызванных полирезистентной стафилококковой флорой.

Ключевые слова: стафилококковая инфекция, гентамицин, диоксидин, эндопротезирование

THE BREAKING OF RESISTANCE TO GENTAMYCIN IN METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS

Bozhkova S.A., Polyakova E.M., Krasnova M.V.

*Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics of Minzdrav of Russia,
Saint-Petersburg, e-mail: ekaterinapolyakova@rambler.ru*

The increasing of the bacterial antibiotic resistance dictates the need for searching of new approaches for the treatment efficacy improvement in patients with infections caused by the resistant pathogens. One of the such approaches is the search of effective combinations of the known different class antibiotics, having of synergistic action. Aim of this study is to evaluate of *in vitro* combination activity of gentamycin and dioxydin, having different mechanism of antibacterial action to methicillin resistant strains. The chessboard method and the death growth curve models in presence of antibiotics were applied. *S. aureus* ATCC 25923 and ATCC 6538 strains, and also two gentamycin resistant MRSA strains, isolated from patients with surgical site infection after the hip joint replacement. The extremely low dioxydin activity both to methicillin resistant strains (156 mcg/ml), and methicillin sensitive strains (39 mcg/ml) was detected. The gentamycin MIC for the tested MRSA strains was four time higher than MIC for MSSA strains. However gentamycin and dioxydin MICs were substantially lower in case of the using of these antibiotics in combination with each other. The synergistic effect of the gentamycin and the dioxydin on all tested *S. aureus* strains was supported by the death growth curve method. Thus, the gentamycin effect by means of the dioxydin using provides of the potentiation of bactericidal effect on the methicillin resistant *S. aureus* strains. It allows to consider a possibility of using of the provided combination for the treatment of the infections caused by multiresistant staphylococci.

Keywords: staphylococcal infection, gentamycin, dioxydin, endoprosthesis replacement

В связи с повсеместным ростом резистентности микробных возбудителей к антибактериальным препаратам во всех областях медицины возрастает актуальность поиска путей повышения эффективности лечения пациентов с инфекциями, обусловленными устойчивыми штаммами патогенов. Создание новых антибактериальных препаратов, с одной стороны, имеет долговременный характер и требует значи-

тельных финансовых затрат, с другой – к сожалению, не всегда является эффективным способом борьбы с резистентными возбудителями, пластичность которых, а также их способность к выживанию практически безграничны. Это определяет необходимость искать новые подходы к решению данной проблемы, одним из которых является поиск эффективных комбинаций уже известных лекарственных средств разных

классов, обладающих синергидным действием. Такие комбинации обеспечивают бактерицидное действие и эффективное подавление гнойной инфекции, вызываемой, «трудными микроорганизмами», в частности метициллинорезистентными стафилококками. Из известных в настоящее время более 30 видов стафилококков основное клиническое значение имеют *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*.

Наиболее трудными для лечения являются инфекции, вызванные метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE), в частности инфекции области хирургического вмешательства после больших ортопедических операций. Распространенность штаммов MRSA в России высока. Несмотря на то, что по данным многоцентрового исследования в структуре бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций за 2011–2012 гг. доля *S. aureus* составила 16,7%, что сопоставимо с данными 2006–2008 гг. (19,5%), существенно увеличилась значимость метициллинорезистентных штаммов данного возбудителя. Доля MRSA составляла 33,4% в 2001–2002 гг. и 55,4% в 2006–2008 гг., возросла до 66,9% к 2011–2012 гг. [5]. Выделение метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* из гнойного очага при перипротезной инфекции является неблагоприятным прогностическим признаком для эффективности антибактериальной терапии и лечения в целом. В РФ до настоящего времени препаратом выбора при MRSA- и MRSE-ассоциированных инфекциях остаётся гликопептидный антибиотик ванкомицин. Однако в настоящее время в научной медицинской литературе многие авторы отмечают снижение эффективности ванкомицина при антибактериальной терапии инфекций, вызванных метициллинорезистентными стафилококками, *in vitro* демонстрирующими чувствительность к ванкомицину [9]. Это определяет необходимость применения эффективных комбинаций уже известных лекарственных средств разных классов, обладающих синергидным действием в отношении лекарственноустойчивых микробных возбудителей. К примеру, сохранившие активность рифампицин и фузидиевую кислоту для достижения хорошего антистафилококкового эффекта необходимо сочетать с β -лактамами или фторхинолонами [8]. Многие зарубежные исследователи предлагают широко использовать комбинированную антибактериальную терапию при лечении инфекции протезированного сустава стафилококковой этиологии для усиления бактерицидного эффекта, воздействия на микробные био-

пленки и на клетки бактерий, расположенные внутриклеточно [8].

Целью настоящего исследования было оценить *in vitro* активность комбинации гентамицина и диоксицина, обладающих принципиально различным механизмом антимикробного действия, в отношении штаммов метициллинорезистентных стафилококков.

Материалы и методы исследования

Для выяснения характера взаимодействия гентамицина и диоксицина в комбинации применяли последовательно два метода: «шахматной доски» и конструирования кривых гибели/роста тест-культуры при воздействии антимикробных агентов

Для метода «шахматной доски» в качестве тест-культур использовали 2 референс-штамма *S. aureus* ATCC 25923 и *S. aureus* ATCC 6538, а также 2 клинических изолята стафилококков, резистентных к гентамицину: штаммы MRSA 8074 и 8785, выделенные стандартными методами от пациентов с документированной инфекцией области хирургического вмешательства после эндопротезирования тазобедренного сустава. Все исследования проводили с трехкратным повторением на стандартных 96-луночных микропланшетах. Для оценки взаимодействия антибиотиков рассчитывали фракционный индекс ингибции (FIX – the fractional inhibitory index) по формуле

$$\text{FIX} = \text{FIC} (\text{одного антибиотика}) + \\ + \text{FIC} (\text{второго антибиотика}),$$

где FIC (fractional inhibitory concentrations) – фракционная ингибирующая концентрация исследуемого антибиотика, определяемая как отношение величины минимальной подавляющей концентрации (МПК) этого антибиотика в комбинации с МПК второго антибиотика. Характера взаимодействия препаратов определяли по величине коэффициента FIX согласно шкале: < 0,5 синергизм, 0,5–4 индифферентность > 4 антагонизм.

Технически метод осуществляли следующим образом: в каждую лунку 96-луночного планшета вносили по 50 мкл питательного бульона Мюллера-Хинтона (МХБ). Антимикробные препараты титровали серийно двукратно: гентамицин с концентрации 2400 до 0 мкг/мл (ряды А–Н), диоксидин – с 2500 до 0 мкг/мл (колонки 1–12) (рис. 1).

Инокулом каждой тест-культуры (0,5 McFarland) готовили в стерильном изотоническом растворе. В каждую лунку вносили по 100 мкл инокулюма и инкубировали планшет 18 ч при 37 °С. За МПК (в мкг/мл) принимали наименьшую концентрацию антимикробного средства, при которой не наблюдалось видимого роста микроорганизма. Далее для тестируемых штаммов *S. aureus* рассчитывали коэффициенты FIX. На основе значений фракционных коэффициентов FIC строили изоболограмму и оценивали ее характер.

Метод кинетических кривых гибели/роста бактерий заключался в построении зависимости гибели тестируемых штаммов стафилококков под действием гентамицина и диоксицина индивидуально и в комбинации. Готовили инокулюм (0,5 McFarland) с последующим разведением до концентрации 10^5 КОЕ/мл в 10 мл среды МХБ, содержащей соответствующую концентрацию анти-

микробных средств: 1×МПК и 1/4×МПК. В данном эксперименте использовали значения МПК каждого препарата, установленные методом «шахматной доски» для эффективного подавления культуры возбудителя комбинацией гентамицина и диоксицина. Антимикробные комбинации изучаемых препаратов составляли из концентраций, соответствующих 1×МПК+1×МПК и 1×МПК+1/4×МПК каждого агента. Динамику роста тест-культур в МХБ без антибиотика использовали для определения контрольных значений КОЕ/мл. Пробирки инкубировали при 37°C. Отбор проб осуществляли на 0 ч, 2 ч и 6 ч, стандартным способом производили количественные высевы на чашки агаром Мюллера-Хинтона (МХА) с последующей инкубацией 18–24 ч. Подсчитывали число КОЕ на чашках. Данные выражали в виде Lg от числа выживших колониеобразующих единиц (LgКОЕ/мл). Результаты подсчета КОЕ в точках 0 ч и 24 ч использовали для оценки взаимодействия препаратов. Синергизм определяли как снижение величины КОЕ в 100 или более раз (на 2 Lg) через 24 ч в комбинации, при сравнении с индивидуальным наиболее активным антимикробным препаратом и как 100-кратное снижение КОЕ в сравнении с начальным инокулюмом. Потенцирование (аддитивность), или индифферентность, определяли как менее чем 10-кратное изменение в числе КОЕ на 24 ч при действии комбинации по сравнению с КОЕ при индивидуальном действии наиболее активного антимикробного препарата. Антагонизм определяли при возрастании числа КОЕ в 100 и более раз через 24 ч при действии комбинации в сравнении с наиболее активным индивидуальным препаратом.

Количественные результаты представлены в виде медиан, в качестве меры рассеивания использовали межквартильный интервал 25–75 % (МКИ 25–75 %).

Результаты исследования и их обсуждение

Установленные по результатам 3-х экспериментов медианы МПК (табл. 1) показали крайне невысокую активность диоксицина при воздействии как на штаммы устойчивые к метициллину (156 мкг/мл), так и чувствительные (39 мкг/мл). Кроме того, МПК гентамицина в отношении тестируемых изолятов MRSA также в 4 раза превысила МПК для чувствительных к метициллину референс-штаммов. Однако применение антимикробных препаратов в комбинации потребовало существенно меньших их концентраций для эффективного подавления возбудителей.

Медианы коэффициентов FIC и FIX взаимодействия гентамицина и диоксицина свидетельствуют (табл. 2) об эффективном действии изучаемой комбинации в отношении всех тестируемых культур стафилококков. Величина итоговых коэффициентов FIX во всех случаях не превысила 0,5 и составила для всех штаммов 0,09–0,26, что характерно для синергидного действия препаратов. Установлено, что, несмотря на выявленное синергидное действие в отношении метициллинорезистентных изолятов стафилококков устойчивых к гентамицину, коэффициент FIX для них был выше, чем для референс-штаммов, чувствительных к метициллину и гентамицину.

← Гентамицин (мкг/мл)			1	2	3	4	5	6	7	8		9	10	11	12
	A	2400	-	-	-	-	-	-	-	-	18,8	-	-	-	-
	B	1200	-	-	-	-	-	-	-	-	9,4	-	-	-	-
	C	600	-	-	-	-	-	-	-	-	4,8	-	-	-	-
	D	300	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	+	+	+
												0	4,9	9,8	19,6
	E	150	-	-	-	-	-	-	-	-	2,4	+	±	-	-
	F	75,0	-	-	-	-	-	-	-	-	1,2	+	+	-	-
	G	37,5	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	+	+	+	-
	H	0	+	+	+	-	-	-	-	-	0	+	+	+	+
		0	39	78	156	312	625	1250	2500		0	0,61	1,22	2,44	
← Диоксидин (мкг/мл)															

Рис. 1. Схема 96-луночного микропланшета для оценки эффекта комбинации двух антимикробных препаратов методом «шахматной доски» в отношении культуры клинического штамма MRSA 8074, резистентного к гентамицину. Примечание: «+» – рост тест-культуры в лунке; «-» – отсутствие видимого роста в лунке

Таблица 1

МПК исследуемых препаратов при индивидуальном и комбинированном воздействии на тестируемые штаммы (метод «шахматной доски»)

Штаммы	Гентамицин Ме (МИК 25–75%)		Диоксидин Ме (МИК 25–75%)	
	МПК	МПК в комбинации	МПК	МПК в комбинации
MRSA 8074	4,8	1,2	156	2,44
MRSA 8785	4,8	1,2	156	1,22
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,029 (0,022–0,029)	0,0009 (0,0007–0,0009)	39	2,44
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	0,015	0,0009 (0,0009–0,0023)	39	2,44 (1,525–2,44)

Таблица 2

Результаты исследования взаимодействия гентамицина и диоксида
(метод «шахматной доски»)

Тест-штаммы	FIC гентамицин Ме (МКИ 25–75%)	FIC диоксидин Ме (МКИ 25–75%)	FIX Ме (МКИ 25–75%)
MRSA 8074	0,25 (0,25–0,25)	0,007 (0,007–0,0115)	0,26 (0,26–0,265)
MRSA 8785	0,61 (0,61–0,915)	0,008 (0,007–0,0117)	0,26 (0,26–0,262)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,031 (0,031–0,032)	0,063 (0,048–0,063)	0,094 (0,094–0,095)
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	0,06 (0,053–0,094)	0,063 (0,051–0,063)	0,122 (0,122–0,133)

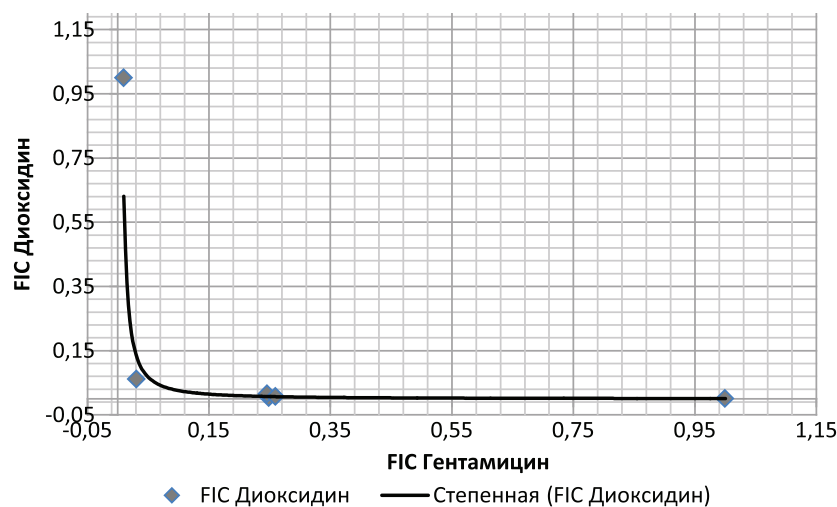


Рис. 2. Изоболограмма для тестируемых штаммов *S. aureus*, построенная по результатам оценки действия комбинации антимикробных препаратов гентамицина и диоксида методом «шахматной доски»

Построенная на основе результатов проведенных экспериментов изоболограмма (рис. 2) характеризовалась вогнутой формой, что также соответствует синергидному взаимодействию гентамицина и диоксида в отношении тестируемых штаммов стафилококков.

Метод кинетических кривых гибели/роста бактерий подтвердил синергидный

характер взаимодействия гентамицина и диоксида в отношении всех изученных штаммов *S. aureus*. Далее в качестве примера приведены результаты оценки антимикробного действия исследуемых лекарственных средств в отношении клинического штамма MRSA8785. Не установлено подавления роста бактерий при индивидуальном воздействии на тест-штамм (рис. 3).

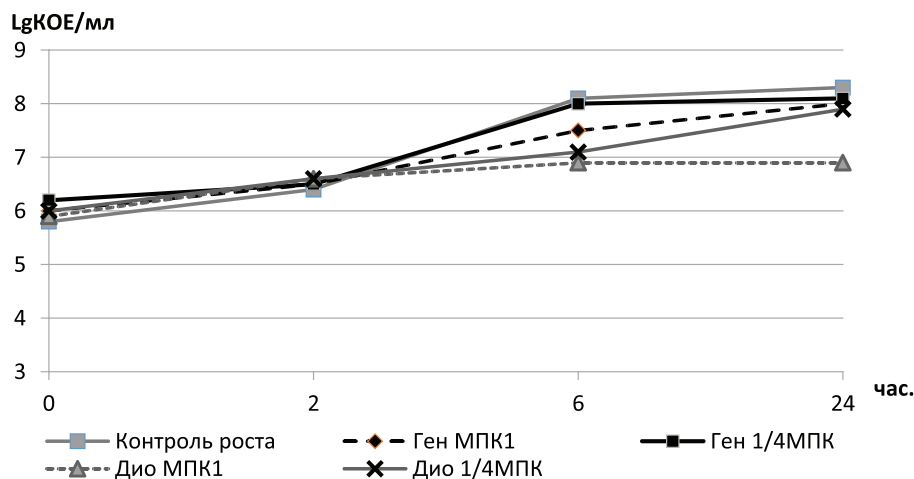


Рис. 3. Кинетические кривые гибели/роста штамма MRSA 8785 под индивидуальным воздействием различных концентраций гентамицина или диоксицина. Примечание здесь и рис. 3: Ген МПК1 и 1/4 МПК – гентамицин в концентрации 1,2 и 0,3 мкг/мл, Дио МПК1 и 1/4 МПК – диоксидин в концентрации 2,44 и 0,61 мкг/мл

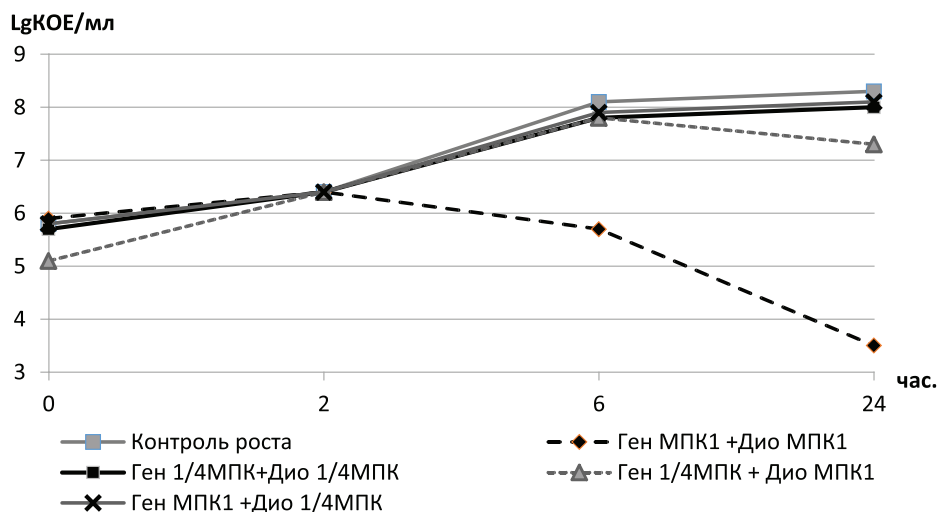


Рис. 4. Кинетические кривые гибели/роста штамма MRSA 8785 под воздействием комбинаций гентамицина и диоксицина в различных концентрациях

При этом наиболее активным анти-микробным компонентом был диоксидин в концентрации 2,44 мкг/мл, под воздействием которого к 24 часам от начала эксперимента концентрация инокулята была 6,9 LgKOE/мл в сравнении с 8,3 в контроле и 8,0 при воздействии МПК гентамицина. В то же время комбинация гентамицина и диоксицина в субингибирующих концентрациях (1,2 мкг/мл и 2,44 мкг/мл соответственно) привела к снижению величины КОЕ/мл на 2,5 lg при сравнении с диоксидином в концентрации 2,44 мкг/мл и более чем 100-кратному снижению КОЕ/мл в сравнении с начальным инокулюмом (рис. 4).

В последние годы не только отдельные группы исследователей, но и многие рекомендации профессиональных ассоциаций по лечению различных инфекций призывают применять комбинации анти-бактериальных препаратов для преодоления резистентности у возбудителей. Синергизм – это усиление бактерицидного действия антибиотиков при их совместном применении. Гентамицин, препарат группы аминогликозидов, в отношении стафилококков обладает бактерицидным действием, однако метициллинорезистентные штаммы часто характеризуются ассоциативной устойчивостью к данному

антибиотику [5], что имело место и в нашем исследовании, когда оба клинических изолята MRSA демонстрировали устойчивость к гентамицину. Механизм действия данного антибиотика связан с ингибированием рибосомальных субъединиц 30S. Несмотря на то, что еще в 2003 г. комбинация гентамицина и ванкомицина показала высокую эффективность в лечении эндокардитов, вызванных *S. aureus* [10], данную комбинацию нельзя рекомендовать к широкому применению, так как у нее существуют нежелательные эффекты, а именно – нарастание нефро- и ототоксичности. В инструкции по медицинскому применению гентамицина имеются четкие указания о том, что следует избегать одновременного и/или последовательного системного или местного применения других нейтро- и/или нефротоксических средств, таких как цисплатин, цефалоридин, аминогликозидные антибиотики, полимиксин В, колистин, ванкомицин.

Неэффективность или потенциальная опасность доступных антимикробных препаратов при лечении тяжелых форм гнойной инфекции заставляет обращаться к альтернативным препаратам, к числу которых относится диоксидин. В основе механизма действия препарата лежит повреждение биосинтеза ДНК микробной клетки с глубокими нарушениями структуры нуклеоида уже при действии субингибирующих концентраций, при этом его активность существенно повышается в условиях анаэробноза со снижением величины МПК в 8–128 раз [6]. Повышение активности в анаэробных условиях характерно для всех производных ди-N-окиси хиноксалина с антимикробной активностью и не описано для других классов антимикробных веществ. В этом принципиальное отличие механизма действия диоксидина от механизма действия других антимикробных препаратов. В условиях анаэробноза, в том числе и в очаге инфекции, диоксидин (и другие ди-N-окиси) активирует свободнорадикальные процессы, индуцируя образование так называемых активных форм. Диоксидин не кумулирует в почках при повторных введениях, что делает его комбинацию с гентамицином более безопасной, чем ванкомицин и гентамицин.

В последние годы возросло количество публикаций об изучении активности комбинации диоксидина и изониазида в отношении микобактерий туберкулеза, которые характеризуются высокой резистентностью к широкому перечню антимикробных препаратов [1], а также применению диок-

сидина в клинической медицине для профилактики вентилятор-ассоциированных пневмоний, в комплексном лечении хирургических инфекций, оторингологии [2, 3, 7]. Кроме того, опубликованные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что комбинация диоксидина с норфлоксацином характеризуется медленным развитием резистентности не только у стафилококков, но и грамотрицательных возбудителей. При этом приобретенная микроорганизмами устойчивость к данным препаратам нестабильна и восстановление чувствительности происходит относительно быстро [4]. Эти данные позволяют предположить, что комбинация диоксидина с гентамицином, обладающая синергидным действием, также не будет способствовать быстрому развитию приобретенной резистентности у штаммов-возбудителей.

Таким образом, усиление действия гентамицина с помощью разрешенного для системного использования химиопрепарата диоксидин обеспечивает потенцирование бактерицидного эффекта в отношении метициллинорезистентных штаммов стафилококков. Данная комбинация, по-видимому, способна эффективно подавлять гнойную инфекцию, не вызывая усиления нефротоксичности, так как диоксидин не вызывает изменения со стороны гломерулярного и тубулярного аппарата почек, что позволяет рассматривать возможность применения предложенной комбинации для лечения инфекций, вызванных полирезистентной стафилококковой флорой.

Список литературы

1. Гергер В.Я., Попова О.А. Цитотоксичность и антимикробное действие препарата «хиксозид» // Туберкулез и социально значимые заболевания – 2014. – № 4. – С. 18–31.
2. Кулабухов В.В., Чижов А.Г., Кудрявцев А.Н. Эффективность и безопасность использования препарата «диоксидин» для деконтаминации полости ротоглотки при профилактике развития внутрибольничной пневмонии у пациентов с ИВЛ // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – № 2. – С. 50–58.
3. Овчинников А.Ю., Егиян С.С. Эффективность антимикробного препарата диоксидин при лечении воспалительных заболеваний наружного и среднего уха // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81, № 2. – С. 61–66.
4. Сашнина Л.Ю. Формирование резистентности и восстановление чувствительности бактерий к комплексному антимикробному препарату диоксинор // Достижения науки и техники АПК. – 2012. – № 1. – С. 54–56.
5. Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Попов Д.А., Астанина М.А., Жданова О.А., Большова Г.С., Новикова Р.И., Валиуллина И.Р., Кокарева Т.С., Частоедова А.Н., Рог А.А., Поликарпова С.В., Гординская Н.А., Некаева Е.С., Абрамова Н.В., Доманская О.В., Землянская О.А., Горюнова Л.А., Скальский С.В., Елохина Е.В., Попова Л.Д., Божкова С.А., Гомон Ю.М., Кречикова О.И., Мищенко В.М.,

Рачина С.А., Стреж Ю.А., Гудкова Л.В., Колосова И.П., Ву-
нукайнен Т.М., Ортенберг Э.А., Хохлявина Р.М., Портняги-
на У.С., Шамаева С.Х., Матвеев А.С., Палютин Ш.Х., Вла-
сова А.В., Ершова М.Г., Лебедева М.С., Веохтисова Л.В.,
Гордеева С.А., Долинина В.В., Чернявская Ю.Л., Багин В.А.,
Розанова С.М., Перевалова Е.Ю. Антибиотикорезистент-
ность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus*
в стационарах России: результаты многоцентрового эпиде-
миологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. //
Клиническая микробиология и антимикробная химиотера-
пия. – 2014. – № 4. – С. 280–286.

6. Падейская Е.Н., Шипилова Л.Д., Буданова Л.И. Фар-
макокинетика диоксида, проникновение препарата в орга-
ны и ткани при однократном и повторном введении // Хим.
фарм. журнал. – 1983. – № 6. – С. 667–671.

7. Черданцев Д.В., Первова О.В., Дятлов В.Ю., Шап-
кина В.А., Поздняков А.А. Современные возможности

санации брюшной полости при распространенном гной-
ном перитоните // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. –
2013. – № 10. – С. 32–37.

8. Aboltins C.A., Page M.A., Buisin K.L., Jenney A.W.,
Daffy J.R., Choong P.F., Stanley P.A. Treatment of staphylococcal
prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention
and oral rifampicin and fusidic acid // *Clin Microbiol Infect.* –
2007. – V. 13, № 6. – P. 586–591.

9. Howden B.P., Davies J.K., Johnson P.D., Stinear T.P.,
Grayson M.L. Reduced vancomycin susceptibility in
staphylococcus aureus, including vancomycin-intermediate
and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance
mechanisms, laboratory detection, and clinical implications //
Clin Microbiol Rev. – 2010. – V. 23, № 1. – P. 99–139.

10. Le T. and Bayer A.S. Combination antibiotic therapy
for infective endocarditis // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – V. 36. –
P. 615–21.