

В.А. МОЛОЧКОВ,
А.Е. ГУШИН,
А.С. МУГУТДИНОВА,
Е.В. БАЛЮРА

МОНИКИ
им М.Ф. Владимирского,

Центральный НИИ
эпидемиологии
Роспотребнадзора,
ФПОВ ММА
им И.М. Сеченова

Системная энзимо- и иммунотерапия хронического хламидийного простатита

Урогенитальный хламидиоз – наиболее распространенная ИППП (4, 5), обычно сопровождающаяся хроническим, торпидным, осложненным течением, многоочаговостью поражений и частой (> 80%) ассоциацией с другими возбудителями мочеполовых инфекций (1, 6, 12). Лечение этого заболевания должно проводиться комплексно: противохламидийными антибиотиками в сочетании с иммуно- и физиотерапией, адекватным местным лечением, а также системной энзимотерапией (СЭТ) (6, 12). Именно с СЭТ связаны обнадеживающие результаты лечения. Препараты СЭТ (Вобэнзим, Флогэнзим, Вобэ-Мугос Е) выпускаются компанией «Мукос Фарма», основным из них является Вобэнзим.

Как известно, микст-инфекция усиливает патогенность каждого из возбудителей, в связи с чем урогенитальный хламидиоз при ней течет тяжелее, проявляет большую устойчивость к противохламидийным антибактериальным препаратам, нередко с формированием резистентных к ним видов возбудителей, включая персисти-

рующие виды *Chlamydia trachomatis* (3, 5).

В связи с этим, а также исходя из важной роли в патогенезе хронического урогенитального хламидиоза иммунопатологических механизмов (с переключением иммунного ответа с Th1 на Th2, выработкой ИЛ-6, ИЛ-10, гиперпродукцией секреторных IgG и IgA, снижением выработки интерферона-γ (14, 16), стимулирующих запуск аутоиммунных реакций и остановку клеточного цикла возбудителя на стадии ретикулярных телец (3), лечение его должно проводиться комплексно: противохламидийными антибиотиками в сочетании с иммуно- и физиотерапией, адекватным местным лечением, а также системной энзимотерапией (СЭТ) (6, 12).

Именно с СЭТ связаны полученные нами обнадеживающие результаты лечения не только хронического осложненного урогенитального хламидиоза, но и персистирующей хламидийной инфекции, а также болезни Рейтера III.

Как известно, препараты СЭТ (Вобэнзим, Флогэнзим, Вобэ-Мугос Е) выпускаются компанией «Мукос

Фарма», основным из них является Вобэнзим (Mucos Pharma, Германия; регистрационный № 011530/01 от 19.02.2010). За рубежом он с успехом используется более 50 лет (инфекционистами, терапевтами, ревматологами, хирургами и т.д.), а в нашей стране – с 1995 года.

Применение его при хроническом урогенитальном хламидиозе обеспечивает условия для физиологического развития воспаления, препятствуя его переходу в патологическую форму, что обусловлено *бустер-эффектами* Вобэнзима, характеризующимися:

1. Повышением качества доставки этиотропных препаратов в очаг воспаления вследствие:

- улучшения всасывания;
- улучшения микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления;
- конкурентного взаимодействия с транспортными белками крови (α2-макроглобулином и др.);
- улучшения доставки антибактериальных средств в микробные колонии;
- увеличения проницаемости мембран.

2. Улучшением условий работы антибактериальных препаратов за счет:

- усиления некролиза, расщепления детрита в очаге воспаления, т.е. усиления эффекта санации в очаге воспаления;
- снижения кислотности среды в очаге воспаления, особенно в полостях;

За рубежом Вобэнзим с успехом используется более 50 лет (инфекционистами, терапевтами, ревматологами, хирургами и т.д.), а в нашей стране – с 1995 года. Применение его при хроническом урогенитальном хламидиозе обеспечивает условия для физиологического развития воспаления, препятствуя его переходу в патологическую форму.

• эффекта очищения клеточной мембраны как клетки-хозяина (носителя), так и возбудителя.

3. Увеличением экспозиции антибактериальных препаратов в плазме крови и тканях.

Что касается *сервис-эффектов* Вобэнзима, то они характеризуются:

- снижением выраженности побочных эффектов этиотропных препаратов;
- уменьшением токсичности;
- гепатопротекторным действием;
- уменьшением частоты и/или выраженности флатуленции, метеоризма, тошноты, болей в животе, диареи и других эссенциальных побочных эффектов антибиотикотерапии.

Именно с этими эффектами, по данным литературы, связана эффективность препарата при хроническом хламидийном простатите и хроническом микроуреплазмозе (9, 11, 13). В связи с этим следует обратить внимание на влияние СЭТ на иммунитет, которое сводится к стимуляции моноцитов-макрофагов, естественных клеток-киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов и регуляции их уровня; регуляции уровня цитокинов; снижению продукции патогенных иммунных комплексов; регуляции уровня адгезивных молекул, а также на его регуляторное влияние на перекисное окисление липидов и протеинов (лежащее в основе многочисленных метаболических эффектов, которые с успехом используют в лечении различных заболеваний, в том числе инфекционных) (9).

Настоящее исследование основано на обследовании и лечении 50 больных хроническим хламидийным простатитом, возраст которых варьировал от 22 до 65 лет (в среднем $34 \pm 5,4$ года), давность заболевания от 0,4 до 10 лет (в среднем $3,4 \pm 0,2$ года). По поводу простатита ранее безуспешно лечились 23 (46%) пациента.

В таблице 1 приведен перечень сопутствующих заболеваний по

Таблица 1. Частота сопутствующей патологии у больных хроническим хламидийным простатитом

Диагноз	Количество больных
Болезни органов дыхания	12 (24%)
Сердечно-сосудистая система	10 (20%)
ИБС	3 (6%)
Нервная система	15 (30%)
Пищеварительная система	22 (44%)
Болезни органа зрения	13 (26%)
Ревматологические заболевания	11 (22%)
Болезни кожи	5 (10%)
Болезни почек	5 (10%)
Эндокринные заболевания	3 (6%)

Таблица 2. Набор реагентов «ДНК-сорб-АМ»

Реактив	Компоненты
Лизирующий раствор	Раствор, содержащий: Хаотропный агент – 6М гуанидин хлорид, TrisHCl, Triton X100
Отмывочный раствор	Раствор, содержащий: 50% этанол
Сорбент универсальный	Суспензия силики в деионизованной воде
ТЕ-буфер для элюции ДНК	Раствор, содержащий: TrisHCl, ЭДТА
ВКО (внутренний контрольный образец)	Суспензия рекомбинантного фага X, содержащего клонированный фрагмент ДНК со случайной нуклеотидной последовательностью

Таблица 3. Реактивы для комплектов реагентов «Амплисенс»

Реактив	Компоненты
ПЦР-смесь-1, расфасованная под воск в пробирки объемом 0,2 мл	Раствор, содержащий: праймеры и флуоресцентно-меченные гибридизационные зонды к фрагменту генома выявляемого микроорганизма (вируса), дНТФ, Mg ²⁺ ; раствор находится под воском, расфасованный в пластиковые пробирки объемом 0,2 мл
ПЦР-смесь-2	Раствор, содержащий: TrisHCl, Tween 20, термостабильную Taq-полимеразу
ПКО (положительный контрольный образец)	Суспензия рекомбинантного фага X с клонированным фрагментом генома микроорганизма (вируса), служащим мишенью для амплификации
ДНК-буфер	Раствор, содержащий TrisHCl, ЭДТА, ДНК спермы лосося

системам организма.

В среднем на каждого больного приходилось 3,4 экстрагенитальных заболевания.

Клиническое обследование пациентов проводилось с установлением топического диагноза (методами тотальной сухой уретроскопии, трансректальной ультрасонографии органов малого таза) патологического процесса.

Исследование клинического материала уретры осуществлялось

методом ПЦР в реальном времени.

Для экстракции ДНК из клинического материала, содержащегося в транспортной среде, использовали набор реагентов «ДНК-сорб-АМ» (Рег. Уд. № ФСР 2007/00183), состав реактивов которого приведен в таблице 2.

Для проведения амплификации с помощью ПЦР гибридно-флуоресцентной детекцией в реальном времени в работе были использованы следующие

Таблица 4. Результаты уретроскопии больных хроническим хламидийным простатитом

Диагноз	Количество больных
Хронический тотальный уретрит	50 (100%)
Мягкий инфильтрат передней уретры	32 (64%)
Переходный инфильтрат передней уретры	12 (24%)
Твердый инфильтрат	7 (14%)
Литтреит	17 (34%)
Морганиит	25 (50%)
Колликулит	31 (62%)
Поверхностный колликулит	22 (44%)
Эрозивный колликулит	2 (4%)
Интерстициальный колликулит	7 (14%)

комплекты реагентов:

1. «Амплисенс «Chlamydia trachomatis – FL» (Пер. Уд. ФС 01262006/5660-06);
2. «Амплисенс «Trichomonas vaginalis - FL» (Пер. Уд. № ФС 01262006/5190-06);
3. «Амплисенс «Mycoplasma genitalium - FL» (Пер. Уд. № ФСР 2007/00580);
4. «Амплисенс «Ureaplasma - FL» (Пер. Уд. № ФС 01262006/5668-06);
5. «Амплисенс «Mycoplasma hominis - FL» (Пер. Уд. № ФС 01262006/5669-06);
6. «Амплисенс «Gardnerella vaginalis - FL» (Пер. Уд. № ФС 01262006/5195-06).

Состав реактивов указанных комплектов реагентов приведен в таблице 3.

Пробы считались положительными на наличие ДНК возбудите-

ля, если по каналу «Green» уровень флуоресцентного сигнала в клинических образцах был выше порога флуоресценции, а в пробирке с ОКВ не превышал порог флуоресценции, при этом в таблице отражалось значение порогового цикла амплификации.

Пробы считались отрицательными на наличие ДНК возбудителя, если по каналу «Green» уровень флуоресцентного сигнала в клинических образцах был ниже порога флуоресценции, а сигнал по каналу «Yellow» (сигнал продукта амплификации ВКО) в этих же пробах превышал порог флуоресценции, при этом значения пороговых циклов в таблице отсутствовали.

Определение количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций проводилось с помощью моноклональных антител производства НПЦ «Медбиоспектр» и «Сорбент» (Россия) к дифференцировочным и активационным маркерам методом проточной цитофлуориметрии на приборе «FacsScan», США. Содержание вышеперечисленных цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с чувствительностью 10-20 пг/мл (Котов А.Ю., 1999) с использованием тест-систем, производимых ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз хронического простатита в каждом случае устанавливался методами ультразвукографии

(ТРУЗИ), пальпаторного исследования предстательной железы и исследования ее секрета (варьирование количества лейкоцитов от 15 до 100 в поле зрения (x 400).

У 9 (18%) пациентов заболевание протекало бессимптомно, у 41 (82%) – с постоянными или периодическими объективными и субъективными, в том числе функциональными расстройствами (складывавшимися из симптомов переднего и заднего уретрита, сексуальных расстройств и т.д.). В частности, по характеру дизурических расстройств были выделены следующие клинические проявления: жжение и рези при мочеиспускании – у 31 (62%), выделения из уретры – у 8 (16%), затруднения мочеиспускания – 12 (24%), учащение мочеиспускания – 13 (26%). Что касается локализации болевого синдрома, то наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на боли в пояснице и крестце – 15 (30%), промежности – 2 (4%), паху – 6 (12%), уретре – 15 (30%), половом члене – 10 (20%), внутренней поверхности бедер – 16 (32%). Сравнительно часто отмечались боли при пальпации предстательной железы – 35 (70%). Основными проявлениями сексуальных расстройств были снижение эрекции – 15 (30%) и преждевременное семяизвержение – 12 (24%). У 26 (52%) мужчин жалобы на сексуальные расстройства отсутствовали.

Среди невротических расстройств доминировали повышенная утомляемость – 36 (72%) и бессонница – 30 (60%).

Как отмечалось выше, перечисленные симптомы и/или их сочетание отмечались у 41 (82%) пациентов, тогда как остальные больные считали себя здоровыми, и хронический простатит у них был впервые выявлен после пальпаторного (с микроскопией секрета предстательной железы) или ультразвукографического обследования предстательной железы. При этом среди больных хроническим простатитом у 20 (40%) имела место катаральная

Таблица 5. Частота ассоциаций возбудителей хронического хламидийного простатита

<i>C. trachomatis</i> – моноинфекция – 10 (20%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>U. urealiticum</i> – 9 (18%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>Trichomonas vaginalis</i> + <i>G. vaginalis</i> – 7 (14%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i> – 6 (12%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>U. urealiticum</i> + <i>M. Genitalium</i> + <i>M. hominis</i> + <i>G. vaginalis</i> – 6 (12%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>U. urealiticum</i> + <i>M. genitalium</i> + <i>V. vaginalis</i> + <i>C. albicans</i> – 5 (10%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>M. Genitalium</i> + <i>T. vaginalis</i> + <i>G. vaginalis</i> – 4 (8%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i> + <i>T. vaginalis</i> + <i>G. vaginalis</i> + <i>C. albicans</i> – 3 (6%)

Таблица 6. Состояние иммунного статуса больных хроническим хламидийным простатитом

Показатели	Норма	Больные хроническим уретропростатитом	
		До лечения (1-й день)	После лечения (7-й день)
Лк, мкл	4000-9000	5654,2 ± 431,3	5985,3 ± 549,2
Лф (%)	25-40	32,4 ± 1,45	38,5 ± 2,3
Мкл	1800-2500	1887,3 ± 145,3	1987,1 ± 234,3
CD3+ (%)	60-75	54,2 ± 2,5	68,3 ± 2,34
Мкл	1100-1700	1002,1 ± 234,4	1243 ± 234,4*
СВ4+ (%)	39-50	29,2 ± 3,4	35,3 ± 3,23
Мкл	600-700	365,43 ± 104,2	499,15 ± 133,5
СВ8+ (%)	19-35	16,75 ± 4,5	18,4 ± 3,91
Мкл	270-350	2345 ± 45,5	286,8 ± 79,4
СВ16+ (%)	10-17	20,1 ± 1,9	24,6 ± 5,7
Мкл	200-400	402,4 ± 48,4	523,7 ± 187,6*
ИЛ2R+/CD25 (%)	1-5	1,3 ± 0,42	4,2 ± 0,9*
HLA DR+ (%)	8-15	14,9 ± 1,5	206 ± 4,4*
Н с/я (%)	42-72	49,7 ± 3,01	43,7 ± 2,4
Н п/я (%)	1-5	15,4 ± 2,7	14,5 ± 3,5
Нейтр., мкл	3000-4000	3643,3 ± 345,5	3504,3 ± 402,3
ФИ	70-80	54,4 ± 2,3	71,1 ± 7,4*
ФЧ	4-7	2,1 ± 0,12	6,02 ± 0,35*
АФП	6000-9000	5443,41 ± 677,3	8976,4 ± 278,5*
НСП спонт.	До 10	20,3 ± 6,7	59,4 ± 3,3**
НСТ, индуц.	20-30	37,5 ± 7,3	74,4 ± 31,4**
CD 54+ (%)	22±8	17,5 ± 3,4	32,4 ± 6,9*
CD11 b+ (%)	До 35	17,44 ± 4,5	21,3 ± 3,6*
Моноциты (%)	0-5	3,6 ± 0,5	4,9 ± 0,78
1g G	13,4 ± 2,5	15,4 ± 3,5	14,2 ± 1,2
1g A	2,0 ± 1,1	2,6 ± 1,2	2,3 ± 1,2
1g M	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,8	1,0 ± 0,3
ЦИК	1,5 ± 0,2 ЕД	1,9 ± 0,6 ЕД	1,6 ± 0,5

Примечание: * – уровень достоверности < 0,05, ** – уровень достоверности < 0,01

стадия заболевания, при которой предстательная железа была пальпаторно не изменена; у 18 (36%) фолликулярная стадия, в таких случаях на ее поверхности определялись участки уплотнения и размягчения, а также сглаженность междолевой бороздки, у 12 (24%) – паренхиматозная стадия хронического простатита, характеризовавшаяся увеличением всей железы или ее доли, асимметрией этого органа, нечеткостью его границ. В 22 (44%) случаях хронический простатит ассоциировался с хроническим везикулитом (у 4 – двусторонним, у 11 – левосторонним, у 7 – правосторонним), в 5 (10%) – с пальпаторными признаками хронического эпидидимита (во всех случаях левостороннего). Хотя в секрете предстательной железы у всех пациентов было обнаружено повышение уровня лейкоцитов, но в 34 (66%) случаях повышенное количество лейкоцитов было отмечено только при повторных (от 2 до 5 раз) исследованиях секрета.

Таким образом, в группе обследованных пациентов свежий уретрит был диагностирован в 2 (4%) случаях, хронический уретрит – в 48 (96%) случаях, хронический везикулит – в 22 (44%), хронический односторонний эпидидимит – в 5 (10%) случаях, причем в 22 (44%) хронический простатит ассоциировался с хроническим везикулитом и хроническим эпидидимитом.

Результаты сухой тотальной уретроскопии представлены в таблице 4.

Наиболее тяжелые эндоуретральные осложнения были отмечены при ассоциации *S. trachomatis* и *M. genitalium*, которая имела место в 10 из 12 случаев переходного инфильтрата и в 5 из 7 случаев твердого инфильтрата уретры, а также при хламидийно-уреаплазменной инфекции (в 2 из 12 случаев переходного инфильтрата и в 2 из 7 – твердого инфильтрата).

В таблице 5 представлены дан-

Вобэнзим оказывает влияние на иммунитет, которое сводится к стимуляции моноцитов-макрофагов, естественных клеток-киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов и регуляции их уровня; регуляции уровня цитокинов; снижению продукции патогенных иммунных комплексов; регуляции уровня адгезивных молекул, а также на его регуляторное влияние на перекисное окисление липидов и протеинов (лежащее в основе многочисленных метаболических эффектов, которые с успехом используют в лечении различных заболеваний, в том числе инфекционных).

ные о частоте ассоциации *C. trachomatis* с другими возбудителями ИППП и условно-патогенными микроорганизмами.

Полученные результаты учитывались при разработке новых подходов к лечению хронического уретрогенного простатита и сопутствующих ему поражений уретры. В частности, необходимость включения в комплекс терапии Вобэнзима вытекала из наличия у пациентов хронических рубцовых поражений уретры и предстательной железы. При этом результаты иммунологического обследования (таблица 6), отмечающие существенные нарушения иммунного статуса у больных хроническим хламидийным простатитом, указывали на целесообразность использования в комплексной терапии препарата Виферон (интерферон-α2b с антиоксидантами витаминов Е и С): ректально по 3 млн МЕ в одной свече 1 раз в сутки в течение 20 дней. Виферон стимулирует пролиферацию фибробластов и увеличивает продукцию ими простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов, включая колоние-стимулирующие факторы, интерлейкины и интерферон (7).

Таким образом, результаты обследования 50 больных хроническим хламидийным простатитом свидетельствовали о необходимости его комплексного лечения с применением этиотропных (Вильпрафен), патогенетических (Вобэнзим, Виферон) препаратов,

соответствующей местной терапии (инстиляции уретры 0,5% раствором нитрата серебра через день № 8, массажи предстательной железы № 12) и физиотерапии (эндоуретральный вибромассаж на аппарате «Интрамаг» 10 сеансов через день).

В результате лечения клиническое выздоровление было достигнуто в 45 (90%) случаях, улучшение – в 5 (10%) случаях. Эрадикация хламидий и других возбудителей мочеполовых инфекций произошла в 49 (98%) случаев, в одном случае для эрадикации *C. trachomatis* потребовалось проведение повторного курса лечения с лимфотропной антибиотикотерапией Абакталом. Переносимость лечения у всех пациентов была удовлетворительной.

Анализ иммунограмм, полученных после лечения (таблица 6), свидетельствовал о произошедшей у пациентов, с одной стороны, выраженной активации неспецифического звена иммунитета, судя по усилению функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов (увеличение показателей фагоцитоза: ФЧ, ФИ и НСТ-теста; экспрессии молекул адгезии на поверхности клеток), а с другой стороны – к активации факторов клеточного иммунитета с тенденцией к нарастанию общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и МК-клеток (CD16+), увеличению экспрессии рецепторов ИЛ-2 (CD25+), а также уровней ИФН-γ и других

цитокинов, что, в свою очередь, благоприятно повлияло на исход инфекционного процесса.

Анализ клинических и лабораторных данных свидетельствовал об отсутствии рецидивов соответственно в каждом из 42 случаев через 6 месяцев и в каждом из 34 случаев через 1 год после лечения (остальные пациенты на контроль не явились).

Таким образом, применение в комплексной терапии хронического хламидийного простатита Вобэнзима и Виферона обеспечивает клиническое выздоровление с элиминацией *C. trachomatis* и тенденцией к нормализации иммунного статуса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью успешной терапии больных хроническим хламидийным простатитом следует обследовать методом ПНР в реальном времени.
2. В диагностике хронического хламидийного простатита целесообразно использовать дополнительный метод – сухую уретроскопию.
3. В лечении хронического хламидийного простатита рекомендуется использование макролида (Вильпрафена) в течение 21 дня.
4. В комплексе терапии хронического хламидийного простатита целесообразно включать Вобэнзим для уменьшения выраженности воспалительного процесса и предотвращения развития осложнений. 

Литература

1. Аксенова О.Л., Литвинова И.А., Молочков В.А. и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; № 6. С. 60-66.
2. Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н., Хабиб О.И. // Consilium Medicum. 2002; № 4. С. 12-15.
3. Битти В.Л., Моррисон З.П., Бирн Д.И. // ЗППП. 1996; № 6. С. 3-6.
4. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю., Новик Ф.К., Аверкиев В.Г. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; № 4. С. 1-4.
5. Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. В.А. Молочкова, О.Л. Иванова, В.В. Чеботарева. М.: Медицина, 2006.
6. Ковалев Ю.Н. Роль иммунных нарушений в патогенезе. Клиника и патогенетическая терапия болезни Рейтера // Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1987.
7. Молочков В.А., Аксенова О.А., Побединский Н.М. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005, № 6. С. 66-68
8. Падейская Е.Н., Яковлев В.Т. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М., 1998.
9. Повышение эффективности и снижение побочных эффектов антибактериальной терапии методом системной энзимотерапии // Метод. реком. ДЗ Москвы. М., 2005. 32 с.
10. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / Кубанова А.А., Кисина В.И., Блатун Л.А. и др. М., 2005.
11. Системная энзимотерапия. Практическое руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой. СПб., 1998, 32 с.
12. Чеботарев В. В. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002, № 1. С. 53-59.
13. Barson S., Sasse-Rollenhagen K., Bertman A. // Erhangesheilkunde. 1982; Bd. 31: 2.
14. H. Mazzoli S., Salts S., Cosco E., Poglialli E. // The 2nd European Congress ESPIDOG & the 4th Whorld Congress Infect Disease Obstet. Gynecol & Infect. Dis. Urol. Dermatol. Oct.29-Nov.5; 1995. Marbella, Spain. 1995. P. 134.
15. Ridgway C.L. // European Society for Chlamydial Research: Proceeding-Stockholm, 1992. P. 249-253.
16. Su H., Caldwell H.D. // Infect. Immunol. 1995; V. 63: 3302-3308; IV. The Sanford Guide to antimicrobial therapy / Eds. D. Gilbert, R. Moellering, M. Sande-N.Y., 2003.