

ПУТИ СНИЖЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРОФЛОРЫ К АНТИБИОТИКАМ ПРИ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ярикулов Ш.Ш., Хасанов А.К., Мухаммадиев И.Ш.,

Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме

Статья посвящена обзору современных понятий о гнойных ранах, а так же обзору современных методов и схем лечения гнойных ран. Уделяется внимание и все возрастающей антибиотикорезистентности, которая встречается во всех направлениях медицины, но наибольшую актуальность имеет в лечении гнойных ран различной локализации, так как лечение гнойных ран часто является процессом длительным и финансовозатратным.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, гнойные раны

YIRINGLI JAROHATLARNI DAVOLASHDA MIKROFKORANI ANTIBIOTIKLARGA REZISTENTLIGINI KAMAYTIRISH YO'LLARI (ADABIYOT SHARHI)

Yarikulov Sh.Sh., Khasanov A.Q., Muhammadiev I.Sh.,

Buxoro davlat tibbiyot instituti.

✓ Rezyume

Maqola yiringli yaralar haqidagi zamonaviy tushunchalarni, shuningdek, yiringli jarohatlarni davolashning optimal usullari va sxemalarini ko'rib chiqishga bag'ishlangan. Bugungi kunda zamonaviy tibbiyotning barcha sohaslarida mikrofloraning antibiotiklarga rezistentlining oshib borish dolzarbligicha qolmoqda, lekin yiringli jarohatlarni davolashda bu eng katta dolzarb muammo bo'lib hisoblanadi, chunki bu bemorlarni davolash uzoq muddat va moliyaviy xarajatlarni talab qiladi.

Kalit so'zlar: antibiotikorezistentlik, yiringli jarohatlar.

WAYS TO REDUCE THE RESISTANCE OF MICROFLORA TO ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS (LITERATURE REVIEW)

Yarikulov Sh.Sh., Khasanov A.Q., Muhammadiev I.Sh.,

Bukhara State Medical Institute.

✓ Resume

The Article is devoted to the review of modern concepts of purulent wounds, as well as a review of modern methods and treatment regimens for purulent wounds. Attention is also paid to the increasing antibiotic resistance, which is found in all areas of medicine, but it is most relevant in the treatment of purulent wounds of various localization, since the treatment of purulent wounds is often a long and costly process.

Key word: antibiotic resistance, purulent wounds

Актуальность

Важной проблемой хирургии является лечение гнойно-воспалительных процессов мягких тканей. В течении многих десятилетий ученые и практические врачи пытаются решать проблему, но несмотря на изобилие способов лечения, проблема лечения гнойных длительно незаживающих ран до сих пор не теряет своей актуальности. Этой теме посвящены результаты работ многочисленных трудов отечественной и зарубежной медицины [Куцевалова О. Ю., Покудина И. О. 2019; Mishra, B., Narayana, J.L., Lushnikova, T2019;].

О важности данной проблемы говорит: "Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности", принятая Всемирной организацией здравоохранения в 2001 г., прогрессирующее развитие устойчивости возбудителей оппортунистических и особенно ятрогенных инфекций к антибиотикам на всех континентах рассматривается как угроза национальной безопасности государств. Обсуждение этого документа во Всемирной организации здравоохранения состоялось в 2015 г., и уже в сентябре 2016 г. ВОЗ на

71-й сессии Генеральной ассамблеи ООН призвала правительства всех стран мира разработать план борьбы с распространением устойчивости микроорганизмов к антибиотикам [Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Замятин М.Н.2017].

По литературным данным многих авторов, гнойные с гнойными ранами составляют 35-40% от числа всех госпитализированных в хирургические стационары [Измайлов С.Г., Жаринов А.Ю., 2009]. В настоящее время важнейшим достижением в лечении хирургической инфекции является широкое внедрения в клиническую практику активной тактики хирургического лечения гнойных ран, основанной на полноценной хирургической обработке гнойного очага, активном дренировании раны и возможно более раннем закрытии с помощью наложения швов, кожной пластики и закрытия дефектов мягких тканей и костей васкуляризованными лоскутами. Это определило, по данным многочисленных авторов, значительное сокращение сроков лечения и существенное улучшение функциональных и косметических результатов.

Хирургами всех стран мира с конца XX века отмечается резкое ухудшение результатов лечения па-

циентов с гнойно-воспалительными процессами. Это обусловлено рядом причин, главенствующей из которых выступает растущая антибиотикорезистентность возбудителей хирургической инфекции, способствующая увеличению числа гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений различной локализации, тяжело протекающих не поддающихся традиционному лечению, учащению случаев реинфицирования раневых поверхностей госпитальными штаммами [WorldHealthOrganization. - 2011]. Антибиотикорезистентность определена ВОЗ как глобальная проблема, требующая незамедлительного решения. Европейская сеть по эпиднадзору за устойчивостью к антимикробным препаратам ("EARS-Net") ежегодно регистрирует до 400000 случаев развития полирезистентных инфекций, селекция которых вызвана, прежде всего, нерациональным использованием антибиотиков и антисептиков. Многие исследователи отмечают, что если существующие негативные тенденции не изменятся, то медицина столкнется с проблемой полувекковой давности, когда еще отсутствовали антибиотики [Windisch, O., Frossard, J.-L., Schiffer, E 2019].

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику новых групп антибиотиков, проблема профилактики и лечения гнойно-септических осложнений в хирургии по-прежнему сложна. Хирургическое лечение и медикаментозная терапия гнойной раны не являются конкурирующими или взаимосвязанными методами. Повышение технического уровня оснащенности хирургии открыло новые возможности для совершенствования хирургической обработки раны. Применение вакуумной обработки, использование лазера, ультразвука, фототерапии значительно улучшают качество хирургической обработки. В настоящее время применяют дренирующие сорбенты, мази с антибактериальными свойствами, мази на основе энтеросгеля, наночастицы металлов, лекарственные композиции. Изучение литературы выявило, что лечение больных с гнойными ранами до настоящего времени продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем хирургии.

Одним из самых распространенных послеоперационных осложнений при хирургическом лечении заболеваний различной этиологии является развитие гнойной инфекции, составляющей 15-25% среди всех причин нозокомиальной инфекции. Частота развития инфекции зависит от типа операции: при чистых ранах - 1,5-6,9%, условно чистых - 7,8-11,7%, контаминированных - 12,9-17% и гнойных - 10-40%. Преимущественно возбудителем является *S. aureus* [Черкасов М.Ф., Галашокин К.М., Лукаш А.И.2019].

Новые классы антибиотиков и новые стратегии профилактики и лечения инфекций крайне необходимы, поскольку быстрый рост числа устойчивых к лекарственным препаратам бактериальных инфекций в последние десятилетия сопровождался параллельным снижением темпов разработки новых антибиотиков. Интенсивно растущая антибиотикорезистентность микроорганизмов, способствующая увеличению числа гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений различной локализации [Судаков А.В., Черных АВ, Закурдаев ЕИ, 2018]

Применение антибактериальных средств является неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов с острой гнойной хирургической инфекцией.

В настоящее время установлено, что, к сожалению, у 30% пациентов при применении антибиотиков возникают побочные реакции и осложнения -начиная от аллергии до анафилактического шока с летальным исходом, также наблюдается токсическое действие антибиотиков на различные органы и системы [Охунов А.О., Пулатов О.И., Охунова Д.А.2018].

Большая группа ученых из Дании AkhloufiH., StreefkerR.H., MellesD.C и др (2015) приводит данные результатов исследования, состоявшегося в одном из крупных университетских госпиталей Дании, показали, что частота нерационального применения антибиотиков в клинике составила 29,3%.

Нерациональное применение антибиотиков приводит к появлению резистентности у микроорганизмов к используемым лекарственным препаратам, опасной формой которой является антибиотикозависимость. Авторы считают, что антимикробная концепция управления антибиотикорезистентностью должна рассматриваться в свете влияния на устойчивость микроорганизмов не только характера терапии, но и любого мероприятия, которое имеет потенциальное отношение к ней.

Большая группа ученых (Uhlemann, A.-C.a, Otto, M.b, Lowy, F.D.a, DeLeo, F.R.2014) также согласна, что высокая распространенность инфекций усугубляется устойчивостью к антибиотикам и является существенной проблемой для лечения. Метициллинрезистентный *S. aureus* (MRSA) эндемичен в больницах и медицинских учреждениях по всему миру и является все более распространенной причиной ассоциированных с сообществом бактериальных инфекций в промышленно развитых странах. Хотя большое внимание уделяется роли *S. aureus* как патогена человека, на самом деле это человеческий комменсальный организм, который относительно долго сосуществовал с человеческим хозяином. Многие *S. aureus* инфекции могут быть объяснены восприимчивостью хозяина или другими предрасполагающими факторами риска. С другой стороны, появление/повторное появление успешных клонов *S. aureus* (называемых эпидемическими волнами) предполагает быструю адаптацию и эволюцию бактерий, которая включает в себя появление устойчивости к антибиотикам и повышение вирулентности и/или трансмиссивности. Именно в этом контексте мы рассматриваем наше понимание отдельных эпидемических волн *S. aureus* и подчеркиваем использование секвенирования генома как средства для лучшего понимания эволюции каждой линии.

В последнее время идет активный поиск новых препаратов для лечения и профилактики гнойных ран. Авторы (Krut, U.A., Oleynikova, I.I., Radchenko, A.I., Kuzubova, E.V. 2019) изучали влияние сорбентов на процесс заживления ран. Воздействие повреждающего фактора вызывает развитие воспаления, что приводит к немедленным биохимическим изменениям. При первичном изменении происходит разрушение клеток и высвобождение их содержимого, повышается проницаемость сосудистой стенки, а отдельные компоненты крови легко транспортируются во внешнюю среду. Ранее уже отмечалось снижение концентрации общего белка в крови. На первой стадии раневого процесса одна часть белка переносится в экссудат, а другая идет на распад до аминокислот. В условиях энергетического дисбаланса аминокислоты всту-

пают в реакции дезаминирования и трансаминирования, о чем свидетельствует высокая активность аламинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, а также повышенная концентрация мочевины. Продукты распада аминокислот поступают в цикл Кребса для последующего получения энергии, необходимой для дальнейших процессов регенерации. Нарушение целостности мышечной ткани приводит к тому, что концентрация креатинина в крови повышается. Креатинфосфат вследствие разрушения мышечных волокон не мобилизует выработку АТФ, но реагирует на неферментативноедефосфорилирование с образованием креатинангидрида-креатинина.

Китайские авторы (Mishra, V., Narayana, J.L., Lushnikova, T. 2019) утверждают, что поскольку устойчивость бактерий к традиционным антибиотикам продолжает расти, срочно требуются новые альтернативы. Антимикробные пептиды (AMPs) являются важными кандидатами. Однако то, как усилители проектируются с эффективностью *in vivo*, плохо изучено. Наше исследование было направлено на изучение структурных фрагментов катионных пептидов, которые могли бы привести к их успешному использованию в качестве антибактериальных агентов. В отличие от общепринятого мнения, связывание сыворотки и стабильность пептидов не были основными причинами неудачи *in vivo* в данных исследованиях. Напротив, это систематическое исследование ряда пептидов с различными лизинами выявило значимость низкой катионности для системной эффективности *in vivo* в отношении грамположительных патогенов. Авторы предполагают, что пептиды с предвзятыми аминокислотными композициями не склонны ассоциироваться с несколькими факторами хозяина и с большей вероятностью демонстрируют эффективность *in vivo*. Таким образом, полученные результаты раскрывают полезную стратегию проектирования для разработки мощных пептидов против патогенов с множественной лекарственной устойчивостью.

Moazami-Goudarzi, S., Eftekhari, F. (2013) *Pseudomonas aeruginosa*-условно-патогенный возбудитель, вызывающий тяжелые, острые и хронические внутрибольничные инфекции. Эти инфекции трудно искоренить, поскольку эти организмы обычно обладают множественной лекарственной устойчивостью. Карбапенемы считаются наиболее эффективными препаратами против этих изолятов. Однако недавнее появление резистентного к карбапенему *P. aeruginosa* стало серьезной проблемой здравоохранения. Цель: настоящее исследование проводилось с целью определения антибиотикорезистентности ожоговых изолятов *P. aeruginosa* к 13 антибиотикам, включая имипенем и Меропенем. Материалы и методы: в период с июля по декабрь 2011 года из ожоговой больницы Шахид Мотехари было собрано сто тридцать три изолята *P. aeruginosa*. Большинство изолятов были получены из ран (88,7%), за ними следовали 5,26% из крови, 4,15% из подключичных катетеров и 1,5% из мочи. Профили чувствительности к антибиотикам изучали методом диффузии агарового диска. Результаты: результаты показали 99,2% резистентность к карбенициллину, 98,4% к тикарциллину, 96,2% к ципрофлоксацину, 95,4% к ко-тримоксазолу, 94,7% к имипенему и меропенему, 93,9% к пиперациллину, 93,2% к азетронам, 92,4% к тобрамицину, 91,7% к цефепиму, 89,4% к амикацину и цефтазидиму и, наконец, 87,2%

к пиперациллину-тазобактам. В целом, 100% изолятов показали множественную лекарственную устойчивость (устойчивость к ≥ 3 классам антибиотиков), включая устойчивые к тимипенему изоляты. Таким образом, по данным исследованиям показано, что высокий уровень множественной лекарственной устойчивости вызывает тревогу, и крайне важно провести скрининг на устойчивость к карбапенему до начала антибактериальной терапии.

Перед медицинской наукой и практикой встает острая необходимость поиска доступных и, в то же время, эффективных лекарственных средств и подходов к лечению раневой инфекции, отвечающих современным требованиям. Решение этой задачи требует глубоких знаний патогенеза раневого процесса, микробиологии гнойной раны.

Создание и оснащение современных микробиологических лабораторий дало возможность проведения централизованных исследований для государственных медицинских организаций, не имеющих собственной лабораторной базы. Авторы Ситник Т. Н., Титов Р. Н., Штейнке Л. В. (2016) на базе такой лаборатории выполнили ряд микробиологических исследований микробиоты гнойных ран, провели установление этиологии отделяемого ран за 2014–2015 гг. и сравнительная оценка микрофлоры в хирургических отделениях различных стационаров; анализ антибиотикочувствительности ведущих возбудителей. В лабораторию было доставлено 19 093 пробы материала от больных на исследование условно-патогенной (УПМ) и патогенной микрофлоры из девяти медицинских организаций. Проведен анализ микрофлоры, выделенной из 1449 проб раневого отделяемого. Видовая идентификация микроорганизмов проводилась на анализаторе бактериологическом VITEK MS (масспектрометр MALDI-TOF), чувствительность к антибиотикам исследовалась на анализаторе VITEK 2 с определением МИК. В структуре исследований на долю раневого отделяемого приходится 10,3% выполненных анализов и 11,3% выделенных культур; при этом отмечена наибольшая высеваемость (61,3%) от доставленных проб, при 37,8% в среднем по всему остальному материалу. Анализ изолятов отделяемого ран показывает преобладание доли грамположительных (Гр+) микроорганизмов в структуре возбудителей (58,7%). Из них самыми распространенными микроорганизмами являются стафилококки, с превалированием *Staphylococcus aureus* (57,1% из семейства и 21,7% от всех выделенных из ран изолятов) и второе место принадлежит *Staphylococcus epidermidis* (30,3%), что коррелирует с данными по остальному клиническому материалу. Энтерококки составляют 18,8% от всех положительных проб раневого отделяемого, на 84,1% представлены *Enterococcus faecalis* и на 17,4% - *E. faecium*. Доля стрептококков незначительна - 1,2% от всех изолятов. Обращает на себя внимание выделение единичных культур коринебактерий - *Corynebacterium xerosis* и *Corynebacterium striatum*, обладающих видовой резистентностью к ципрофлоксацину, что следует учитывать при эмпирическом выборе антимикробных препаратов. На долю грамотрицательной (Гр-) флоры приходится 39,8% штаммов отделяемого ран, при 30,5% по прочим видам проб. Преобладает семейство *Enterobacteriaceae* (24,9%), из них ведущая роль принадлежит *E. coli* (46,2%) и *Klebsiella pneumoniae* (13,1%). Неферментирующие

грамотрицательные палочки составляют 14,9%, где лидирует *Pseudomonasaeruginosa* (46,2%) и на втором месте находится *Acinetobacterbaumannii* (36,4%). Доля грибов р. *Candida* в микрофлоре раневого отделяемого составляет всего 1,6%. Анализ в разрезе отдельных медицинских организаций выявил отличие по результатам исследований материала, доставленного из областного клинического онкологического диспансера (ВОКОД). По отделяемому ран выше доля грамотрицательных возбудителей (43,0%) и практически все выделенные из ран грибы р. *Candida* - от пациентов ВОКОД. Исследование чувствительности к антибиотикам выявило 45,2% резистентных штаммов, из них резистентных Гр- аэробных палочек - 61,3%, Гр+ кокков - 48,2%, факультативных аэробных Гр- палочек - 51,2%. Удельный вес резистентных культур по ВОКОД (53,2%) выше, чем по 5пяти районным больницам и трем областным специализированным МО (44,5%). При мониторинге антибиотикорезистентности по основным показателям выявлены 7,5% MRSA, из энтеробактерий - 16,8% БЛРС, 20,4% МБЛ культур синегнойной палочки. Из биоматериала отделяемого ран чаще выделяются грамположительные кокки. Превалирующим микроорганизмом является золотистый стафилококк. Отмечена разница в составе микрофлоры в раневом отделяемом пациентов онкологического диспансера и районных больниц.

Перспективным путем преодоления антибиотикорезистентности стало применение пробиотиков. В последние годы выполнено большое количество исследований, доказывающих эффективность использования препаратов из нормальной флоры человека - сенной палочки для лечения многих видов хирургической патологии. Лечебно-профилактическое действие препаратов из бацилл, в одних случаях может достигаться преимущественно за счет антагонистических свойств бацилл в других - за счет продукции ими ферментов, в третьих - за счет активации защитных реакций. Но, как правило, участие в процессе одновременно принимают несколько факторов

Еще одним новым направлением в решении проблемы лечения гнойно-воспалительных процессов различной локализации является включение в комплексное лечение нейропептидов, в частности, гипоталамического нанопептида - окситоцина. [Слепых Н. И. Никитенко В. И. 2013].

В современной литературе отмечается сдвиг билиарномикробиома в сторону более резистентных бактерий у пациентов с билиарным дренажем. Авторы из GenevaUniversityHospitals (Windisch, O., Frossard, J.-L., Schiffer, E. И др. 2019) провели исследование микробиологических изменений, вызванных дренированием желчывыводящих возможности адаптированной антибиотикопрофилактики при дуоденопанкреатэктомии и выбора антибиотика для периперационной профилактики. Исследование включало пациентов, оперированных по поводу периапулярных опухолей в период с января 2013 года по ноябрь 2017 года. У всех пациентов были взяты интраоперационные образцы желчи для культурального и периперационного применения антибиотиков, а также документированы осложнения по классификации Диндо-Клавьева. Результаты: всего было включено 37 пациентов. Все они получали предоперационную эндоскопию, а 29 (78%) имели БД, предшествовавшие введению цефтриаксона или метронидазола. Интраопе-

рационная антибиотикопрофилактика состояла из цефуроксима (92%) или цефтриаксона (13%) в сочетании с метронидазолом (100%). Бактериальная контаминация образцов желчи была более распространена в группе БД, чем в группе без билиарного дренажа (НБД) (93% против 38%; $p < 0,01$). Наблюдался сдвиг от желчи, содержащей в основном *Escherichiacoli* и *Streptococcuspp.* к *Enterococcusfaecalis* (0 в группе НБД против 44,8% в группе БД; $P < 0,01$), *Enterococcusfaecium* (0 против 23%; $p = 0,3$) и *Candidaalbicans* (0 против 34,5%; $P = 0,08$). Послеоперационные модификации антибиотиков были обычным явлением. В обеих группах не было обнаружено различий в отношении осложнений Диндо-Клавьева, послеоперационного пребывания или применения антибиотиков, хотя у одного пациента из группы НБД, которому была проведена предоперационная билиарная эндоскопия с антибиотикопрофилактикой, развился фатальный септический сгусток, вызванный кишечной палочкой, резистентной к цефуроксиму. Авторы наблюдали значительное изменение в сторону колонизации энтерококками и грибами микробиома больных, которым проводилось предоперационное билиарное исследование или дренирование с антибиотикопрофилактикой. Эти результаты указывают на то, что образцы желчи должны быть получены систематически во время операции по поводу периапулярных опухолей, чтобы направлять любую послеоперационную антибактериальную терапию и периперационную антибактериальную профилактику и, возможно, нуждаются в адаптации для таргетирования модифицированного микробиома.

Hoffmann JP, Friedman JK., Wang Y. (2020) сообщают о новом комбинированном биоцидном антисептике широкого спектра действия ("ASP") в качестве местного раствора для лечения потенциально резистентных и полимикробных инфицированных ран. Назначение ASP-105 оценивали *invitro* путем определения минимальной ингибирующей концентрации (MIC) и минимальной бактерицидной концентрации (MBC) в отношении различных штаммов метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA), полученные оценки которых приближались к положительному контролю (бацитрацин). Чтобы оценить эффективность микробицидов *invivo*, мы использовали модель раны мышьиной полной толщины для изучения бактериальной инфекции и кинетики заживления ран. Мыши были экспериментально ранены дорсально и заражены биолюминесцентным MRSA. Инфицированная рана была заштопана, перевязана и обработана местно либо ASP-105, транспортным средством (- контроль), либо бацитрацином. Бактериальная нагрузка и заживление ран контролировались с помощью системы визуализации *invivo* и оценки образования биопленок с помощью сканирующей электронной микроскопии раневой повязки. Лечение препаратом ASP-105 значительно снижало бактериальную нагрузку в первые 3 дня инфекции и ингибировало образование биопленки MRSA на хирургической повязке. Примечательно, что лечение АСП-105 приводило к стерилизующему эффекту любого обнаруживаемого МРСА почти во всех (80%; 4/5) группах лечения. У всех мышей, получавших контроль над транспортным средством, в результате экспериментальной инфекции развились высокоинтенсивные MRSA-люминесцентные и гнойные раневые ложа.

Терапия ASP-105 способствовала естественному заживлению в отсутствие инфекции MRSA. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что новый комбинированный топический антисептик "ASP" может быть использован непосредственно в ранах в качестве мощного микробицида широкого спектра действия против лекарственно устойчивого *S. aureus* без повреждения раневого ложа и затруднения естественных восстановительных процессов, связанных с заживлением ран. Необходимы дальнейшие исследования для проверки эффективности этого биоцидного препарата против других непокорных бактериальных и грибковых патогенов в контексте серьезных раневых инфекций, а также для оценки полезности использования как в клинических, так и в самостоятельных сценариях лечения.

Таким образом, литературный обзор рассматривает одну из сложных проблем в хирургии гнойных ран, использовании современных лекарственных форм и методов лечения данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Замятин М.Н. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2017. №2. -С.95-99
2. Измайлов С.Г., Жаринов А.Ю., Ботьяков А.А., Юнусова К.Э., Рябков М.Г., Чиркин А.А. Новые технологии в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей //Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2009. № 2. -С. 81-84.
3. Корейба К. А. Хирургические инфекционные поражения кожи и мягких тканей. Лечение длительно незаживающих ран: моногр. / К. А. Корейба, А. Р. Газиев. - Казань: Отечество, 2011. - 253 с
4. Краснолуцкая В.Н., Сесорова Д.В. Современные подходы к лечению гнойных ран //Центральный научный вестник. - 2017. Т. 2. № 5 (22). - С. 10-12.
5. Куцевалова О. Ю., Покудина И. О., Розенко Д. А., Мартынов Д. В., Каминский М. Ю. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области // Медицинский вестник Юга России. 2019. №3.
6. Охунов А.О., Пулатов О.И., Охунова Д.А. Инновационный взгляд на патогенез хирургического сепсиса. Результаты фундаментальных исследований. -Т., 2018. -169 с.
7. Салмина Т.А., Цыгипало А.И., Шкода А.С. Опыт применения пробиотика поливалентного очищенного для лечения гнойных ран при длительном и неэффективном лечении антибактериальными препаратами//Трудный пациент. 2016. Т. 14. № 10-11. С. 23-29.
8. Сафоев Б.Б. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций у больных бухарского региона//Вестник проблем биологии и медицины. -2010.-Вып.3.-С.200
9. Судаков А.В., Черных АВ, Закурдаев ЕИ, Тихонов АН. Проблема антибиотикорезистентности в микрохирургии //Центральный научный вестник. 2018.-№1.-С.15-23
10. Тазин, Д.И. Применение сорбционных технологий в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Д.И. Тазин, М.Н. Шакиров, И.Д. Тазин, Р.И. Плешко // Вестник Авиценны. - 2018. - № 1. - С. 77-83.
11. Третьяков А.А., Петров С.В., Неверов А.Н., Шетинин А.Ф. Лечение гнойных ран // Новости хирургии. 2015. №6. -С.680-685
12. Ушкалова, Е.А. Далбаванцин - новая возможность в лечении инфекций кожи и мягких тканей, вызванных резистентным *Staphylococcus aureus* / Е.А. Ушкалова, Э.А. Коровяков // Фарматека. - 2014. - № 18(291). - С. 32-36.
13. Almeida, P.P. Photodynamic therapy controls of *Staphylococcus aureus* intradermal infection in mice / P.P. Almeida, I.S. Pereira, K.B. Rodrigues et al. // Lasers Med. Sci. - 2017. - Vol. 32. - № 6. - P. 1337-1342.
14. Garcia, D.R., Deckey, D., Haglin, J.M., (...), Jarrell, J.D., Born, C.T. Commonly encountered skin biome-derived pathogens after orthopedic surgery// Surgical Infections.-2019.-20(5), с. 341-350
15. Ma, J., Liu, T., Liu, A., (...), Wang, L., Di, H. Photodynamic antimicrobial chemotherapy for repairing a rabbit model of osteomyelitis// Chinese Journal of Tissue Engineering Research.- 2020.- 24(8),2095-4344(2020)08-01254-06, с. 1254-1259
16. Mishra, B., Narayana, J.L., Lushnikova, T., Wang, X., Wang, G. Lowcationicity is important for systemic in vivo efficacy of database-derived peptides against drug-resistant Gram-positive pathogens//Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.-2019.- 116 (27), pp. 13517-13522.
17. Montero, A., Aranda, P.S., Gilsanz, F., Maseda, E. Antimicrobial management in nosocomial peritonitis: Microbiota, drug and time | [Manejo antimicrobiano en peritonitis nosocomial: Microbiota, fármaco y tiempo] // Revista Espanola de Quimioterapia.-2017.-30, с. 34-38
18. Nejima, R., Shimizu, K., Ono, T., (...), Shoji, N., Miyata, K. Effect of the administration period of perioperative topical levofloxacin on normal conjunctival bacterial flora //Journal of Cataract and Refractive Surgery.-2017.-43(1), с. 42-48
19. Shaprynskiy VO, Skalskiy SS, Shaprynskiy YV, Verba AV, Makarov VM. Complex treatment of purulent wounds with the use of high-pressure aerodisperse mixture.//Wiad Lek. 2020;73(5):889-894.
20. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance // Bulletin of the World Health Organization. - 2011. - N 89. - P. 390-392.
21. Veve, M.P., Davis, S.L., Williams, A.M., McKinnon, J.E., Ghanem, T.A. Considerations for antibiotic prophylaxis in head and neck cancer surgery // Oral Oncology.-2017.-74, с. 181-187
22. Windisch, O., Frossard, J.-L., Schiffer, E., (...), Morel, P., Böhler, L. Microbiologic Changes Induced by Biliary Drainage Require Adapted Antibiotic Prophylaxis during Duodenopancreatectomy// Surgical Infections.-2019.-20(8), с. 677-682 Geneva University Hospitals

Поступила 09.09.2020