

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 615-372.03: 616-9

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

М. Ф. Заривчацкий¹, А. Г. Волков^{1}, В. П. Коробов²*

¹ Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера,

² Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

ANTIMICROBIAL DRUGS FOR TREATMENT OF ABDOMINAL SURGICAL INFECTIONS

M. F. Zarivchatsky¹, A. G. Volkov^{1}, V. P. Korobov²*

¹ Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner,

² Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of RAS UB, Perm, Russia

Представлен обзор литературных данных по вопросу антибактериальной терапии абдоминальных инфекций. Дана краткая характеристика основных категорий интраабдоминальных инфекций. Показано, что схемы антибактериальной терапии абдоминальных инфекций основаны на оценке микробного пейзажа, определяемого в раневом содержимом. При этом основными возбудителями абдоминальных инфекций и осложнений у хирургических больных являются грамотрицательные бактерии. Грамположительные микроорганизмы составляют одну треть в общей структуре бактерий, вызывающих развитие интраабдоминальных инфекций. Рассмотрен вопрос об использовании природных соединений, обладающих антибактериальной активностью (бактериофаги, низкомолекулярные пептиды и белки лейкоцитарных клеток), как одного из альтернативных методов антимикробной терапии хирургических заболеваний. Сделан вывод о целесообразности проведения дальнейших лабораторно-клинических исследований по изучению эффективности природных антибактериальных препаратов в комплексной терапии абдоминальных инфекций.

Ключевые слова. Абдоминальные инфекции, антимикробная терапия, антибиотики, бактериофаги, антибактериальные пептиды.

Review of literature data on antibacterial treatment of abdominal infections is presented. Summary of the main categories of intra-abdominal infections is given. It is shown that the schemes of antibacterial therapy of abdominal infections are based on an assessment of microbial landscape defined in the wound content. The major agents of abdominal infections and complications in surgical patients are Gram-negative bacteria. Gram-positive microorganisms are one-third of intra-abdominal infections' overall structure. The problem of using natural compounds with antibacterial activity (bacteriophages, low molecular peptides and leukocytic

© Заривчацкий М. Ф., Волков А. Г., Коробов В. П., 2013

e-mail: Lekc6697243@mail.ru

тел. 8 (342) 263 33 32

[Волков А. Г. (*контактное лицо) – аспирант кафедры хирургических болезней медико-профилактического факультета с курсом гематологии и трансфузиологии; Заривчацкий М. Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней медико-профилактического факультета с курсом гематологии и трансфузиологии; Коробов В. П. – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией биохимии развития микроорганизмов].

cell proteins) is considered as one of alternative methods for antimicrobial treatment of surgical diseases. The conclusion about expediency of further laboratory and clinical studies on effectiveness of natural antibacterial drugs used for treatment of abdominal infections was made.

Key words. Abdominal infections, antimicrobial therapy, antibiotics, bacteriophages, antibacterial peptides.

К абдоминальным инфекциям относятся заболевания, которые вызываются микроорганизмами, колонизирующими желудочно-кишечный тракт и проникающими в другие, обычно стерильные, области брюшной полости. Общая частота развития инфекционных осложнений после хирургических вмешательств при абдоминальных операциях составляет 6,9% [32].

С клинических позиций выделяют две основные категории интраабдоминальных инфекций: локализованные (неосложненные) и распространенные (осложненные). К первым относятся локализующиеся в брюшной полости и характеризующиеся ограниченным воспалительным процессом: острые деструктивные холециститы и холангиты, абсцессы печени, дивертикулиты, острый деструктивный аппендицит. Заболеваемость наиболее распространенной формой интраабдоминальных инфекций – острым аппендицитом – колеблется среди различных категорий населения в очень широких пределах – от 10 до 150 случаев на 100 000 человек населения [41]. Острый аппендицит, дивертикулит и холецистит являются ведущей причиной развития наиболее тяжелой формы интраабдоминальных инфекций – абдоминального сепсиса [39].

В настоящее время в структуре экстренной хирургической патологии отмечается тенденция к росту количества острых панкреатитов, в том числе деструктивных и осложненных форм. Острый панкреатит является наиболее тяжелой и материально затратной патологией экстренной хирургии. Воспалительный и некротический процессы варьируются от интерстициального панкреатита до развития осложненных форм стерильного и инфицированного панкреонекроза.

Инфицированный панкреонекроз согласно классификации острого панкреатита (Атланта, 1992) – одна из форм тяжелого панкреатита, характеризующаяся присоединением инфекции к некробиотическим изменениям в самой поджелудочной железе и окружающих тканях. Инфицированный панкреонекроз является наиболее грозным осложнением данной патологии, летальность при которой достигает 40%. Деструктивные формы панкреатита развиваются у 30% больных с воспалением поджелудочной железы [11]. При этом панкреонекроз при присоединении инфекции является причиной развития серьезных гнойных осложнений, таких как панкреатогенный абсцесс, флегмона забрюшинного пространства и гнойный перитонит. Несмотря на распространенность этого заболевания, в тактике лечения его остается много спорных вопросов: отсутствует единая концепция к показаниям и объему оперативного лечения, нет общепринятых схем консервативной терапии.

Инфицированный панкреонекроз является абсолютным показанием к назначению антибактериальной терапии, цель которой – ограничение распространения инфицирования тканей, окружающих гнойный процесс, профилактика реинфицирования брюшной полости после проведения хирургического лечения и формирования экстраабдоминальных очагов инфекции. Несмотря на успехи в создании новых антибиотиков, в настоящее время ни один из существующих консервативных методов лечения не способен блокировать прогрессирующий инфекционный некротический процесс в поджелудочной железе.

Перитонит относится к полимикробным инфекциям с неудовлетворительным

прогнозом: летальность при перитоните составляет от 3,5% (при проникающих ранениях брюшной полости и раннем оперативном лечении) до 60% при абдоминальном сепсисе с полиорганной недостаточностью [1]. При всех типах перитонита доминирующими этиологическими агентами являются грамотрицательные бактерии (в основном семейства *Enterobacteriaceae*) и энтерококки, как правило, в сочетании с анаэробными микроорганизмами (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.*). В большинстве случаев при вторичном перитоните из брюшной полости выделяются несколько видов микроорганизмов [4], причем в 90% случаев идентифицируются аэробно-анаэробные ассоциации [8, 10, 13]. В качестве наиболее частых патогенов при перитоните выделяются *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis*, реже – *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, различные виды рода *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.* [4].

Клинически важной особенностью интраабдоминальных инфекций, во многом определяющей неудовлетворительный прогноз, является быстрое развитие генерализованной реакции макроорганизма в ответ на инфекционный процесс, которая обусловлена действием бактериальных эндо- и экзотоксинов и различных медиаторов воспаления.

Таким образом, для установления диагноза и выбора лечения при абдоминальных инфекциях следует учитывать такие моменты, как полиэтиологичность, возможные сложности в клинической оценке результатов микробиологического исследования, необходимость знания конкретных данных по антибиотикорезистентности в локальном стационаре, а также использование рациональной антибактериальной терапии.

Наиболее часто возбудителями абдоминальных инфекций и осложнений у хирургических больных являются грамотрицательные бактерии, основное место среди

которых занимают представители энтеробактерий (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*), псевдомонады, а также неспорообразующие анаэробы, особенно бактероиды. Эти микроорганизмы отличаются высокой и поливалентной резистентностью к антибиотикам, что крайне затрудняет эффективное лечение больных. Огромную проблему в этом отношении представляют грамотрицательные микроорганизмы рода *Acinetobacter*, которые устойчивы ко многим антибактериальным препаратам. В общей структуре интраабдоминальных инфекций грамположительные микроорганизмы составляют одну треть [8, 14]. Среди аэробных микроорганизмов при внебольничных интраабдоминальных инфекциях преобладают грамположительные кокки – золотистый стафилококк, пиогенный и другие стрептококки [17].

Наиболее широким спектром активности против анаэробов обладают карбапенемы, метронидазол и хлорамфеникол, однако последний препарат не может быть рекомендован для широкого использования при абдоминальных инфекциях вследствие значительной токсичности. В последние годы отмечается отчетливая тенденция роста устойчивости анаэробных микроорганизмов, в основном грамотрицательных, к некоторым антибактериальным препаратам, прежде всего линкозамидам и цефамицинам. При исследовании антибиотикочувствительности кишечных штаммов *B. Fragilis* и *B. Thetaiotaotmicron* выявлена их нечувствительность к незащищенным пенициллинам (бензилпенициллину, ампициллину) соответственно в 93 и 99%. Наиболее высокую активность против этих бактерий (оцененную по значениям минимальной подавляющей концентрации) проявляли метронидазол, имипенем, амоксициллин/клавуланат, умеренную – хлорамфеникол, клиндамицин, цефокситин. Устойчивых штаммов к метронидазолу не выявлено, частота резистентных штаммов к амоксициллину/клавуланату, имипенему

и хлорамфениколу составила 2%, а для других антибиотиков была намного выше: к цефокситину – 11%, пиперациллину – 13%, клиндамицину – 36%, ампициллину – 93% [53].

В неотложной абдоминальной хирургии основным методом проведения антибиотикотерапии является парентеральный. Пероральные препараты назначают в дополнение к парентеральным. При заболеваниях средней степени тяжести внутримышечное введение с адекватным интервалом создает эффективную концентрацию препаратов в крови. Однако при тяжелом состоянии больных всасывание препаратов при внутримышечном введении значительно нарушается вследствие ухудшения перфузии тканей. В связи с этим наиболее эффективным способом введения антибиотиков является внутривенный.

Представленные в литературе данные по эндолимфатическому и внутриартериальному введению антибактериальных препаратов при абдоминальной хирургической инфекции пока нельзя признать достаточными для того, чтобы сделать окончательные выводы в отношении их лечебной эффективности, экономической целесообразности, наличия побочного действия и осложнений [42].

Эффективность методов местного внутрибрюшного введения антибиотиков или орошения ими брюшной полости сомнительна, так как сравнительными клиническими исследованиями убедительно показано отсутствие какого-либо влияния ирригации брюшной полости аминокликозидами, цефалоспоридами или хлорамфениколом на частоту возникновения послеоперационных инфекций. В то же время применение антибиотиков, не создавая достаточного бактерицидного эффекта в брюшной полости, может приводить к проникновению препарата в системный кровоток, что при использовании токсичных антибиотиков (особенно аминокликозидов I поколения) опасно дополнительными повреждениями органов [4].

Антимикробная терапия занимает важное место в комплексном лечении абдоминальных гнойно-воспалительных хирургических заболеваний и осложнений. Своевременная и адекватная антимикробная терапия, играющая вспомогательную роль по отношению к эффективной хирургической санации, способна блокировать распространение инфекционного процесса в брюшной полости, предотвратить развитие вторичных абдоминальных и экстраабдоминальных осложнений, в том числе необратимой полиорганной недостаточности – фатального события системной воспалительной реакции.

В большинстве случаев причиной развития осложнений являются продолжающийся гнойный процесс в брюшной полости, снижение иммунологической реактивности макроорганизмов, а также их высокая вирулентность. В меньшей степени тяжелые осложнения связаны с дефектами оперативной техники, поэтому сочетание оперативного лечения и использования антибиотиков в послеоперационный период является общепринятым для повышения эффективности терапии интраабдоминальных вмешательств [32].

Вместе с тем многие авторы отмечают, что применение антибиотиков вызывает развитие множества побочных эффектов, в том числе приводит к возникновению антибиотикорезистентных госпитальных штаммов условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих тяжелые внутрибольничные инфекции [8, 14, 40]. В связи с этим гнойно-воспалительные заболевания и послеоперационные осложнения, вызванные условно-патогенными микроорганизмами, чаще всего носят хронический эндогенный характер и формируют заболевания, которые характеризуются стабильным выделением возбудителя [4].

Учитывая, что у 26,1% больных с острыми деструктивными заболеваниями органов брюшной полости течение патологического

процесса сопровождается симптомами эндотоксикации, использование эндоскопических вмешательств в сочетании с адьювантным проведением в послеоперационном периоде сеансов мембранного плазмофореза способствует более быстрой реабилитации пациентов, значительному сокращению срока их пребывания в стационаре, а также снижению числа послеоперационных осложнений на 47,4%, а послеоперационной летальности – в 3 раза [35].

Известен метод струйной санации брюшной полости с использованием микродисперсного антисептического раствора (0,1%-ный раствор гипохлорита натрия). Сущность струйной санации брюшной полости заключается в использовании для обработки париетальной и висцеральной брюшины такой формы антисептического раствора, которая обеспечивает эффективное удаление пленок фибрина и микробных клеток с ее поверхности [10].

Современные антибиотические препараты, применяемые для лечения различных заболеваний бактериальной природы, обладают широким спектром побочных эффектов [45]. Поэтому одним из наиболее важных аспектов совершенствования терапии инфекционно-воспалительных заболеваний человека является выбор не только эффективного, но и щадящего режима терапии даже в случаях бесспорной результативности назначения таких средств, как антибиотики.

Одним из альтернативных методов воздействия на патогены, устойчивые к антибиотикам, является применение вирусов бактерий – бактериофагов, атакующих болезнетворные микроорганизмы [21, 51, 52]. Впервые бактериофаги были применены с терапевтическими целями Д'Эррелем около 85 лет назад [15]. Биологически фаготерапия представляет собой отражение постоянно изменяющегося соотношения сил при взаимодействии фаг–хозяин, и лишь в том случае, когда в этом противостоянии механиз-

мов преуспевает бактериофаг, становится возможным эффективное использование его в лечебных целях [46].

Положительными качествами бактериофагов являются их высокая избирательная противомикробная активность и полная безвредность для пациента [49, 57]. Кроме того, известно, что продукты фаголизиса оказывают специфическое и неспецифическое действие на иммунную систему больного, усиливая противоинфекционный иммунитет [43, 50].

Бактериофаги широко используются в хирургии при лечении абсцессов, гидраденитов, фурункулеза [33]. Положительные результаты их применения показаны при терапии перитонитов, проникающих ранений грудной клетки, маститов, флегмон, тендовагинитов, паранефритов [34]. Фаги успешно используются при лечении остеомиелитов [18], в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии [16, 29], у больных с сепсисом, анаэробной инфекцией [56]. Положительный эффект фаготерапии наблюдался также при лечении заболеваний легких и плевры [24]. Важно отметить, что полученные результаты показали отсутствие побочных эффектов фаготерапии – метода лечения более щадящего по сравнению с антибиотиками [1].

Пути введения бактериофагов в зависимости от локализации воспалительного процесса различны: перорально, внутримышечно, в виде клизм, местно (в очаг поражения). В клинических экспериментах было показано, что при пероральном поступлении фаг быстро достигает поражённого органа и выводится из организма через мочевыделительную систему. Обнаружение фагов не только в крови, но и в бронхо-легочном содержимом, ликворе, экссудате ожоговых ран, моче свидетельствует о том, что пероральный прием препаратов бактериофагов обес-

печивает взаимодействие фагов с возбудителем в очаге инфекции, недоступном по его локализации для прямого контакта с препаратом [25]. Энтеральное применение моно- и поливалентных бактериофагов показано больным с дисбактериозами, а также в послеоперационном периоде у больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями [9, 31].

При сепсисе и септикопиемии используют внутривенный и внутриартериальный пути введения бактериофагов [22]. Важно отметить, что при парентеральном введении бактериофагов доза вводимого препарата не должна превышать вызывающую развитие массивной токсемии за счет лизиса бактерий с выбросом значительного количества экзо- и эндотоксинов [33, 38].

В настоящее время при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей и особенно нагноении ран после абдоминальных операций применяются поливалентные препараты бактериофагов, одним из которых является «Секстафаг», содержащий комбинацию различных фагов – стафилококкового, стрептококкового, протейного, клебсиеллезного, коли, псевдомонадного и энтеробактеров [27, 28]. Использование поливалентных препаратов бактериофагов позволяет проводить лечение до выяснения результатов бактериологического исследования [9, 55]. Действие таких препаратов способствует более быстрой регрессии воспалительной реакции и снижению эндогенной интоксикации, повышению фагоцитарной активности нейтрофилов, стабилизации функций лейко- и эритропоэза, сокращению сроков очищения раны [23, 54].

Высокая клиническая эффективность лечения больных с бактериальной инфекцией (80–95%), особенно вызванной антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, позволила рекомендовать полива-

лентный препарат «Секстафаг» для лечения острых и деструктивных панкреатитов. Использование бактериофага во время операции и включение его в состав комплексного послеоперационного лечения больных панкреонекрозом позволило быстрее купировать явления эндотоксикоза с восстановлением основных параметров гомеостаза и функций органов и систем. Комплекс предложенных авторами мероприятий значительно уменьшил количество послеоперационных осложнений и летальных исходов [30].

Учитывая, что в многопрофильном хирургическом стационаре количество пациентов с острым панкреатитом составляет, как правило, около 12% от всех экстренно госпитализированных с патологией органов брюшной полости, доказана практическая целесообразность включения поливалентного бактериофага в состав комплексной терапии асептического панкреонекроза. Двукратное введение препарата в сутки в начальный отдел тонкой кишки через зонд, установленный эндоскопически или во время операции, а также путем инфильтрации зон некроза, лаважа сальной сумки и забрюшинных пространств с применением энтеральной нутритивной поддержки способствует улучшению результатов лечения, снижению послеоперационных осложнений с 78,6 до 47,7% и летальности с 39,2 до 16,3% [13].

Несмотря на то что многие аспекты фототерапии к настоящему времени достаточно хорошо изучены, вопрос о поиске новых эффективных природных и безопасных антибактериальных препаратов не теряет своей актуальности.

В этой связи внимание исследователей в настоящее время привлекают низкомолекулярные катионные пептиды, среди которых число обладающих антибактериальной активностью к настоящему времени превысило пять сотен за счет быстрого расшире-

ния скрининга продукции пептидов практически во всех биологических объектах: от человеческого организма [3, 44] до различных тканей многоклеточных организмов [2, 36, 48] и микроорганизмов [47].

Антимикробная активность крови, лейкоцитов и лимфоидной ткани человека была обнаружена в 50-х гг. XIX в., а в 1920–1950-х гг. множество антимикробных веществ было выделено из различных тканей человека. В начале 80-х гг. прошлого столетия в отечественной литературе появились сообщения о наличии у препаратов лейкоцитарного интерферона (ИФН) природного происхождения антибактериальных свойств в отношении патогенных микроорганизмов [26, 36]. Позже было показано, что достаточно высокая антистафилококковая активность этих препаратов не была связана с ИФН непосредственно [47], поскольку она не нейтрализовалась антиинтерфероновым иммуноглобулином и не возрастала, а, напротив, полностью утрачивалась в процессе очистки препаратов ИФН и повышения его удельной противовирусной активности [20]. Результаты проведенных экспериментов продемонстрировали, что в отношении грамотрицательной флоры был обнаружен бактериостатический эффект только при применении больших доз препарата ИФН [19]. Однако изучение влияния даже очищенных иммуносорбцией и подвергнутых кипячению препаратов ИФН обнаружило их ингибирующее действие на рост бактерий *S. epidermidis* 33, которое сопровождалось значительным снижением энергетического потенциала плазматических мембран бактериальных клеток и приводило к выраженным нарушениям ультраструктуры бактерий [47].

В 2000 г. О. В. Бухариным и В. А. Гриценко был описан катионный термостабильный белок «Интерцид» молекулярной массой 11,0–11,5 кДа, выделенный из лейкоцитов

человека, который обладал широким спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [5, 12]. Однако к настоящему времени в отечественной литературе отсутствуют сведения о разработке на основе выделенной субстанции антибактериального препарата и дальнейших исследованиях биологической активности этого белкового комплекса.

В начале XXI в. в Пермском НПО «Биомед» был получен антибактериальный низкомолекулярный комплекс пептидов, ассоциированный с процессом интерфероногенеза. В составе аминокислотного спектра гидролизатов пептидного комплекса обнаружено 16 аминокислот, в том числе изолейцин, лейцин, валин, определяющие его гидрофобную природу, а также лизин и аргинин, обуславливающие антибактериальные свойства. Показано, что препараты этого комплекса подавляют *in vitro* рост тест-культур *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538-P), *Streptococcus faecalis* (эталон ГИСК 389), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Bacillus cereus* (ATCC 8035), *Klebsiella pneumoniae*, *Protes mirabilis*, проявляя максимальную антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* [6, 7].

Отсутствие тенденции к снижению гнойно-воспалительных абдоминальных инфекций способствует значительному увеличению продолжительности их лечения и, как следствие, его трудоёмкости и значительному возрастанию экономических затрат. Согласно современным представлениям о природе и качестве лекарств, наиболее предпочтительными средствами лечения являются препараты, включающие естественные защитные компоненты организма, и расширение алгоритма их использования можно рассматривать как альтернативу антибиотикотерапии.

Такие соединения, как низкомолекулярные катионные пептиды и белки лейкоцитарных клеток, обладающие антибактериальной активностью, в будущем, по-видимому, будут способны заменить традиционные антибиотики в качестве природных защитных факторов при лечении инфекционных заболеваний.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа поддержана грантом РФФИ № 13-04-01881 «Исследование антибактериальных эффектов низкомолекулярных лейкоцитарных пептидов на модели абдоминальной инфекции».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бактериофаготерапия урологических инфекций: метод. рекомендации № 96/53. М.: Минздравмедпром РФ 1996; 7.
2. Бухарин О. В., Сулейманов К. Г. Роль тромбоцитарного катионного белка (бета-лизина) в противoinфекционной защите. Микробиология 1995; 64 (2): 279–284.
3. Бухарин О. В., Сулейманов К. Г. Роль тромбоцитарного катионного белка (бета-лизина) в проинфекционной защите. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 1997; 1: 3–6.
4. Бухарин О. В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина 1999; 367.
5. Бухарин О. В., Гриценко В. А. Влияние *in vitro* препарата лейкоцитарного катионного белка «Интерцид» на *Escherichia coli*. Антибиотики и химиотерапия 2000; 1: 16–20.
6. Волкова Л. В., Косарева П. В., Платова Л. А. Теоретическое обоснование антибактериального действия пептидного комплекса, ассоциированного с процессом интерферонотенеза. Сибирский медицинский журнал 2004; 19 (3): 82–85.
7. Волкова Л. В., Косарева П. В., Попов В. Ф. Антибактериальная активность пептидного комплекса, выделенного из препаратов лейкоцитарного интерферона. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2005; 5: 54–57.
8. Габриэлян Н. И., Горская Е. М., Спирина Т. С. Чувствительность нозокомиальной микрофлоры, циркулирующей в трансплантационной клинике, к лечебным бактериофагам. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2004; 6: 6–10.
9. Гельфман Б. Р., Бруневич С. З., Брюхов А. Н. Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта при панкреонекрозе. Вестник интенсивной терапии 2001; 1: 20–24.
10. Горлов А. В. Оптимизация лечебно-диагностической тактики у больных острым аппендицитом с применением видеодоскопических технологий: автореф. дис. ... канд. мед. наук, Воронеж 2008; 21.
11. Гостищев В. К., Глушко В. А. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики. Хирургия 2003; 3: 50–54.
12. Гриценко В. А., Шухман М. Г. Устойчивость *Escherichia coli* к лейкоцитарному катионному белку «Интерциду». Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2000; 4: 71–76.
13. Грищук В. В., Блинов С. А. Комплексное лечение панкреонекроза с применением рациональной хирургической тактики, секстафага и энтеральной нутритивной поддержки. Пермский медицинский журнал 2009; 26 (3): 15–18.
14. Домникова Н. П., Брякотнина Е. В., Ильина В. Н. Частота выделения и антибиотикочувствительность грамотрицательной микрофлоры у пациентов с гемобластозами. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2004; 3: 3–6.

15. Д Эрелль. Бактериофаг. Гос. изд. М. 1926; 222.
16. Желудева И. В., Жиленков Е. Л., Максимовская Л. Н. Обоснование выбора бактериофагов для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология 2002; 1–2: 46–50.
17. Зайцев А. А., Карпов О. И., Стрекачев А. Ю. Новые возможности антибактериальной терапии инфекций в хирургической практике. Антибиотики и химиотерапия 2003; 48: 5.
18. Канорский И. Д., Ханин А. Г., Василькова З. Ф. Течение раневого процесса на фоне фаготерапии хронического остеомиелита. Хирургия 1977; 1: 61–65.
19. Коробов В. П., Еремина А. А., Кузнецов В. П. Изменение антибиотикочувствительности стафилококков под действием препаратов интерферона. Физиология и биохимия микроорганизмов: сб. статей. Екатеринбург 1992; 92–96.
20. Кузнецов В. П., Зуева В. С., Митренко О. А. Антистафилококковая активность в препаратах интерферона. Антибиотики и химиотерапия 1982; 7: 50–53.
21. Лазарева Е. Б. Бактериофаги для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Антибиотики и химиотерапия 2003; 48 (1): 36–40.
22. Лахно В. М., Бородуновский В. Н. Применение поливалентного пубактериофага при хирургическом лечении нагноения операционных ран в экстренной хирургии. III нац. конгр. по профилактической медицине и валеологии. СПб. 1996; 92–93.
23. Лахно В. М., Бородуновский В. Н. Применение фаготерапии в хирургической практике. Вестник хирургии 2001; 1: 122–125.
24. Меладзе Г. Д., Мебуке М. К., Ихетия Н. Ш. Эффективность стафилококкового бактериофага при лечении гнойных заболеваний лёгких и плевры. Грудная хирургия 1982; 1: 53–56.
25. Парфенюк Р. Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М. 2004; 24.
26. Печеркина С. А., Малеева Л. И. Антибактериальное действие препарата интерферона, спектр действия. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 1982; 10: 77–79.
27. Субботин А. В., Функлер М. У., Урман Э. С., Горовиц Э. С. Оценка фагочувствительности гноеродной микрофлоры при инфекционном панкреонекрозе. Иммунология вчера, сегодня завтра: материалы науч.-практ. конф. Пермь 2005; 229–233.
28. Субботин А. В., Функлер Е. В., Урман М. Г., Горовиц Э. С. Применение секстафага в комплексной антибактериальной терапии инфекционного панкреонекроза. Здоровье и образование: материалы междунар. науч.-практ. конф. Пермь 2006; 191–197.
29. Тульский В. С., Чубатова С. А., Кузнецова Г. В. Разработка фаговых препаратов для профилактики и лечения гингивита и пародонтита. Вакцинология, 2006. Совершенствование иммунологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней: материалы всерос. науч.-практ. конф. М. 2006; 94.
30. Урман М. Г., Горовиц Э. С., Субботин А. В. Оптимизация антибактериальной терапии при инфицированном панкреонекрозе. Здоровье и образование: материалы междунар. науч.-практ. конф. Пермь 2006; 191–197.
31. Федосеев А. В., Каратыш Д. В., Сытченко А. Я., Шугар Н. Е. Фаговая терапия: комплексный подход в антибиотикопрофилактике гнойных осложнений панкреонекроза. МХЖ 2008; 3: 56–59.
32. Федоров В. Д., Плешкова В. Г., Страчунский Л. С. Предоперационная антибиоти-

- копрофилактика в абдоминальной хирургии: пособие для врачей. М. 2004; 3.
33. Хайруллин И. Н., Поздеев О. К., Шаймарданов Р. Ш. Эффективность применения специфических бактериофагов в лечении и профилактике хирургических послеоперационных инфекций. Казанский медицинский журнал 2002; 83 (4): 258–261.
 34. Целукидзе А. П. К методике применения бактериофага в хирургической практике. Вестник хирургии 1941; 6: 679–685.
 35. Яшина А. С. Использование эндовидеохирургической технологии и мембранного плазморефа в комплексном лечении больных острыми заболеваниями органов брюшной полости в условиях многопрофильной городской больницы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород 2010; 23.
 36. Andersson E., Sorensen O. E., Frohm B. Isolation of human cationic antimicrobial protein-18 from seminal plasma and its association with prostasomes. Human Reprod 2002; 17 (10): 2529–34.
 37. Baron S., Weigeant D., Stantion G. The protective role of endogenous interferon in viral, bacterial and protozoal infections. Antiviral. Res. Suppl. 1985; 1 (5): 173–183.
 38. Barrow P. A., Sootbill J. S. Bacteriophage therapy and prophylaxis: Rediscovery and renewed assessment of the potential. Trends Microbiol. 1997; 5 (7): 268–271.
 39. Cooper G. S., Sblaes D. M., Salata R. A. Intraabdominal infection: differences in presentation and outcome between younger patients and the elderly. Clin. Infect. Dis. 1994; 19: 146–148.
 40. Clarke T. Drug companies snub antibiotics as pipeline threatens to run dry. Nature 2003; 425: 225.
 41. Crowder V. H., Cohn I. Perforation in cancer of the colon and rectum. Dis. Colon. Rectum. 1967; 10: 415–420.
 42. Cuncha B. A., Gill M. V. Antimicrobial therapy in sepsis. 1997; 483–492.
 43. Gorski A., Dabrowska K., Switala-Jelen K. New insights into the possible role of bacteriophages in host defense and disease. Med. Immunol. 2003; 14 (2): 2.
 44. Hagiwara K., Kikuchi T., Endo Y. Mouse SWAMI and SWAM 2 are antibacterial proteins composed of a single whey acid protein motif. J. Immunol. 2003; 170 (4): 1973–1979.
 45. John D., Nelson M. D. Pocket book of pediatric antimicrobial therapy. Dallas: Williams and Wilkins. A Waverly company 1996; 312–314.
 46. Kasman L. M., Kasman A., Westwater C. Overcoming the phage replication threshold: A mathematical model with implications for phage therapy. Journal of Virology 2002; 76 (11): 5557–5564.
 47. Korobov V. P., Akimenko P. K., Kuznetsov V. P. Antibacterial action of interferon preparations. FE MC Microbiol. Letter 1988; 49 (2): 157–162.
 48. Nicolas P., Mor A. Peptides as weapons microorganisms in the chemical defense system of vertebrates. Annu. Rev. Microbiol. 1995; 49: 277–304.
 49. Payne R. J., Jansen V. A. Pharmacokinetic principles of bacteriophage therapy. Clin. Pharmacokinet. 2003; 42 (4): 315–325.
 50. Przerwa A., Zimecki M., Switala-Jelen K. Effects of bacteriophages on free radical production and phagocytic functions. Med. Microbiol. Immunol. 2006; 31 (1): 1–8.
 51. Shasha S. M., Sharon N., Inbar M. Bacteriophages as antibacterial agents. Harefuah 2004; 143 (2): 121–125.
 52. Sulakvelidze A. Phage therapy: an attractive option for dealing with antibiotic-resistant bacterial infections. Drug. Discov. Today 2005; 10 (6): 807–809.

53. *Toprak U., Celik C., Cakici O., Soyletir G.* Antimicrobial susceptibilities of *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotamicron* strains isolated from clinical specimens and human intestinal microbiota. *Anaerobe* 2004; 10 (5): 255–259.
54. *Weber-Dabrowska B., Dubrowski M., Store S.* Studies of bacteriophage penetration in patients subjected to phage therapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warszawa)* 1987; 35 (5): 563–568.
55. *Weber-Dabrowska B., Mulczyk M., Gorski A.* Bacteriophage therapy of bacterial infections: an update of our institute's experience. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warszawa)* 2000; 48 (6): 547–551.
56. *Weber-Dabrowska B., Mulczyk M., Gorski A.* Bacteriophages as an efficient therapy for antibiotic-resistant septicemia in man. *Transplant. Proc.* 2003; 35 (4): 1385–1386.
57. *Weld R.J., Butts C., Heinemann J.A.* Models of phage growth and their applicability to phage therapy. *J. Theor. Biol.* 2004; 227 (3): 1–11.

Материал поступил в редакцию 12.10.2012