

# **СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ ОЖОГОВЫХ РАН**

**Научно-информационный Центр ООО «АБОЛмед»**

## **ВВЕДЕНИЕ**

Инфекционные осложнения были и остаются важнейшей причиной летальности среди ожоговых больных. Одна из главных проблем комбустиологии – это инфекция ожоговых ран. Её решение означало бы не только улучшение прогноза при ожогах различных степеней тяжести, но и существенное сокращение сроков и повышение качества лечения. К сожалению, избежать контаминации ожоговых ран практически невозможно; при устоявшихся методиках лечения - в отсутствии гнотоиляции и лечения в управляемой абактериальной среде - стадия септикокемии или развитие инфекции (при ограниченных поражениях), как правило, присутствует у всех больных.

Частота раневой инфекции коррелирует со степенью, площадью ожоговой раны и обусловлена, главным образом, повреждением барьерной и защитной функций кожных покровов и системной иммунной супрессией.

Под термином «раневая инфекция» при ожогах понимают и околораневую целлюлит, когда происходит инфекционное поражение неповрежденных кожных покровов вокруг ожоговой раны, и инвазивный инфекционный процесс под ожоговым струпом, в глубине ожоговой раны. Последний резко утяжеляет течение ожоговой болезни и сопровождается летальностью до 75%.

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИИ ОЖОГОВОЙ РАНЫ**

Сразу же после повреждения ожоговая рана стерильна. В последующие 48 часов она активно «заселяется» грамположительными микроорганизмами-кожными комменсалами. Термическое (химическое, электрическим током и др.) повреждение кожи открывает ворота микроорганизмам, всегда присутствующим на покровных тканях (в волосяных фолликулах, сальных железах) или на окружающих предметах, для прямой инвазии в глубь лежащие ткани.

Обычно эффективные барьеры – кожа и слизистые – превращаются во влажную, богатую протеинами, аваскуляризованную поверхность, представляющую не что иное, как субстрат для размножения и дальнейшей диссеминации по поверхности или в подкожную клетчатку самых различных микроорганизмов. Отсутствие кровотока в поврежденных тканях делает невозможным «доставку» иммунных клеток, белков и, наконец, антибиотиков к очагу. Указанные изменения еще более углубляются за счет токсического влияния распадающихся фрагментов клеток, протеинов и липидов.

Характерная ротация микрофлоры наблюдается на 5-7 сутки после травмы, грамположительные кокки, первыми контаминировавшими ожоговую поверхность, постепенно «вытесняются» резистентными грамотрицательными бактериями. Учитывая высокую частоту продукции грамотрицательными микроорганизмами ряда ферментов агрессии – коллагеназ, протеаз, липаз, эластаз - происходит активное «заселение» глубоких слоев ожоговой раны с повреждением ростковых

зон эпидермиса. Наблюдается «углубление» поражения уже не за счет воздействия травмирующего агента (высокая температура), а вследствие бактериального лизиса. Одним из факторов, способствующих активной инвазии грамотрицательных бактерий, является иммунная недостаточность, как правило, сопутствующая ожоговой болезни.

Термические повреждения являются причиной тяжелого гуморального и клеточного иммунодефицита, степень которого прямо пропорциональна времени экспозиции высокой температуры и площади поражения (1). Прогрессивное снижение иммуноглобулинов G (IgG) – один из факторов летальности среди больных (2). Массивным поражениям сопутствуют супрессия Т-лимфоцитов, снижение уровня цитокинов и комплемента, а также серьезные поражения в системе макрофагов и нейтрофилов, следствием которых являются нарушения в структуре клеточных рецепторов, угнетение хемотаксиса и оксидазной активности (3-17, 22). Гуморальный ответ на ожоговую травму заключается в повышении содержания в плазме ряда биологически-активных субстанций: фактора некроза опухолей (TNF), интерлейкинов-1 $\beta$  и 6, а также субстанций, угнетающих функцию миокарда (18-20). Повышение уровня цитокинов также увеличивает шансы на неблагоприятный исход и развитие инфекции. Вокруг очага поражения формируется зона реактивного воспаления, имеющая определенные особенности, а именно генерализованную гемокоагуляцию в сосудах микроциркулярного русла, приводящую к «коагулопатии» потребления и дефициту ряда факторов каскада свертывания крови, в частности комплемента, а также массивному выбросу кининов (21).

В таблице 1 представлены наиболее существенные факторы риска развития инфекционных осложнений со стороны ожоговой раны.

Таблица 1. Факторы риска развития инфекции ожоговой раны.

- Общая площадь ожогов более 30% от поверхности тела
- Превалирование глубоких (степени 3Б и более) поражений
- Пожилые больные или дети до года
- Сопутствующие заболевания – сахарный диабет, иммуносупрессия, сосудистая недостаточность)
- Высокая вирулентность и антибиотикорезистентность колонизирующих рану бактерий
- Длительный период «открытой» ожоговой раны
- Неудавшаяся кожная пластика
- Дефекты в лечебной тактике на ранних этапах

Бактериальная или грибковая инфекции протекают по определенному сценарию, поэтому полезно различать две стадии инфекционного процесса:

Стадия I – Колонизация бактериями поврежденных, нежизнеспособных тканей

А – поверхностная колонизация, когда микробы находятся только на поверхности раны;

В – микробная пенетрация, когда бактерии проникают на различную глубину струпа (некроза);

С – пролиферация и диссеминация бактерий под струпом.

Стадия II – Инвазия бактерий в жизнеспособные ткани ожоговой раны;

А – микроинвазия, когда обнаруживаются микрофокусы бактериальных клеток в поверхностных слоях непосредственно под ожоговой раной;

В – мультифокальная, диффузная пенетрация бактерий в жизнеспособные и неповрежденные ткани (подкожножировую клетчатку);

С – инвазия бактерий в сосуды микроциркулярного русла и лимфатические капилляры.

Местное применение антисептиков позволяет предупредить диссеминацию бактерий и генерализацию процесса, поэтому в первую стадию системного применения антибиотиков не требуется; во вторую стадию у больных с большими площадями ожогов, а также сепсисом, проводится этиотропная системная антибактериальная терапия, основанная на данных о чувствительности микрофлоры, полученных при бактериологическом исследовании.

## **ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ И ИСТОЧНИКИ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ОЖОГОВЫХ РАН**

Выделяют два основных источника контаминации ожоговой раны – эндогенный (в основном, эндогенная флора кожи и её дериватов), а также экзогенный, когда микробная контаминация происходит с окружающих предметов, медицинского инвентаря, а также от медицинского персонала. Высокий уровень резистентности бактериальных возбудителей, конечно, сопутствует нозокомиальной флоре, «встреча» с которой происходит при госпитализации больного в профильное отделение или в ОРИТ. Трудно предположить, какой возбудитель играет решающее значение в развитии раневой инфекции, однако, как установлено рядом исследований, в первые часы и сутки после травмы с ожоговой раной чаще всего высеваются грамположительные микроорганизмы, представители эндогенной флоры больного. Через 5-7 дней характер микрофлоры существенно меняется – преобладают грамотрицательные бактерии, которые пока еще сохраняют чувствительность к основным антибиотикам. Если по каким-либо причинам – преимущественно консервативное лечение, тяжелое состояние пациента и др.- ожоговая рана остается открытой, и при этом пациент получает антибиотики широкого спектра действия, патогмоничным является преобладание полирезистентных грамотрицательных бактерий, метициллин-резистентных стафилококков, а в ряде случаев – патогенных грибов.

По данным различных авторов, наиболее значимые возбудители раневого сепсиса у ожоговых больных - это *S.aureus* и *P.aeruginosa* (23).

Благодаря селективному давлению на микробную флору антибиотиками широкого спектра действия у ожоговых больных высока вероятность обнаружения в качестве этиологического агента метициллин-резистентных стафилококков (MRSA и MRSE). Факторами риска инфекций, вызванных MR кокками, помимо использования антибиотиков широкого спектра, являются тяжелое состояние больного, большая площадь поражения, иммунодефицит и длительный период нахождения в стационаре. В некоторых ожоговых отделениях и ожоговых ПИТ наблюдается локальная эпидемия метициллин-резистентных стафилококков. Использование гликопептидов, как с лечебной, так и с профилактической целями,

выявило еще один «подводный камень» терапии инфекций, вызванных полирезистентными бактериями – селекцию ванкомицин-резистентных грамположительных кокков. Можно только предполагать, что какую угрозу таит в себе распространение ванкомицин-резистентных штаммов, к счастью, не представляющих в настоящее время проблему для ожоговых стационаров России.

Бета-гемолитические стрептококки группы А (*S.pyogenes*) – основные этиологические факторы целлюлита вокруг ожоговой раны. На сегодняшний день основная масса этих возбудителей чувствительна к природным пенициллинам и цефалоспорином первых генераций.

Среди нозокомиальных возбудителей внимания заслуживают энтерококки с их природной устойчивостью к большинству широко применяемых в ожоговых отделениях антибиотикам – цефалоспорином, пенициллинам (кроме аминопенициллинов) и фторхинолонам.

Грамотрицательная инфекция у ожоговых больных значительно ухудшает прогноз заболевания. Бактериemia, вызванная грам(-) возбудителями, ассоциируется с 50% летальностью (21). Чем больше пациент находится в стационаре и чем «консервативней» подходы к терапии (имеется в виду продолжительность периода с открытой ожоговой раной), тем выше вероятность получить грамотрицательную раневую инфекцию. Наиболее «злокачественно» протекает синегнойная инфекция: во-первых, *P.aeruginosa* вызывает тяжелое гнойно-некротическое воспаление в ране, во-вторых, часто отмечается множественная устойчивость возбудителя ко многим антибиотикам (24). Некоторые нозокомиальные патогены – *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* приобретают все большее значение в ожоговых стационарах не только как этиологические факторы раневой, но и инфекций других локализаций, например, пневмоний.

У тяжелых больных в разные стадии ожоговой болезни серьезными осложнениями можно считать грибковые поражения ожоговой раны. Вероятные возбудители – *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Mukor* spp., *Rhizopus* spp. Контаминация грибами рода *Candida* чаще всего наблюдается из эндогенных источников, тогда источники *Aspergillus* spp., *Mukor* spp., *Rhizopus* spp. – это окружающие предметы, вентиляционные системы, а также почва и растения (38).

Каковы же основные резервуары патогенных бактерий в ожоговых отделениях? Конечно, важнейший из них – это сами ожоговые больные, находящиеся в разных стадиях ожоговой болезни, в том числе с септикоксемией (25). Любое медицинское оборудование, ванны, матрасы, столы в перевязочных могут служить промежуточным звеном в передаче инфекции после соответствующего контакта с инфицированным больным и, следовательно, контаминации. Одни из достоверно установленных путей передачи грамотрицательной микрофлоры – это приборы для гидротерапии и оборудование для санитарной обработки и гигиены ожоговых больных (26).

Эндогенная флора, даже при условии, что соблюдаются строжайшие меры асептики, может мигрировать, например, через кровоток к месту стояния венозного катетера или в результате транслокации кишечная флора может контаминировать рану. Нельзя также забывать еще об одном пути передачи – через руки медицинского персонала, а также в некоторых случаях именно

медицинские работники являются носителями ряда возбудителей раневой инфекции, например, стрептококков (39, 40).

Ряд авторов указывают на сезонные колебания раневой микрофлоры ожоговых ран. Так, по данным , грамотрицательные бактерии преобладали в период с марта по апрель, тогда как *S.aureus* высевался преимущественно в летние месяцы (37).

В таблице 2 представлены основные возбудители инфекций ожоговых ран.

Таблица 2. Основные возбудители инфекций ожоговых ран.

<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Коагулаза (-) стафилококки
<i>S.pyogenes</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Candida albicans</i>
<i>Aspergillus</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Aeromonas hydrophila</i>

## ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИНФЕКЦИЙ У ОЖГОВЫХ БОЛЬНЫХ

Помимо классических целлюлита вокруг раны и собственно раневой инфекции, у тяжелых пациентов после термической травмы наблюдаются катетер-ассоциированные инфекции кровотока (с частотой 8,8 на 1000 дней катетеризации одной из центральных вен; для сравнения среди больных хирургических ПИТ этот показатель равен 5,2 (27)), нозокомиальные пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и гнойные тромбофлебиты (34).

В целом, при самой различной локализации инфекционного процесса - в мочевыводящих путях, легких, кровотоке – характерным является значительное возрастание их частоты у пациентов с площадью ожоговой раны более 30%, а также у тех, кто по каким-либо причинам подвергался инвазивным манипуляциям: длительной катетеризации мочевого пузыря, ИВЛ и установке венозного катетера. Исследования, проведенные J.Weber с соавт. (39), доказывают данное положение: среди 585 больных с площадью ожогов менее 30%, инфекции кровотока наблюдались лишь в 5 случаях, тогда как из 60 пациентов с ожогами более 30% поверхности тела (во всех случаях проводилась катетеризация центральной вены) они осложнили течение заболевания у 55 (!). По данным тех же авторов, вентилятор-ассоциированная пневмония наблюдалась у всех тяжелых ожоговых больных, у которых проводилась ИВЛ, а у 33 из 36 пациентов с

площадями ожогов, превышающих 30%, у которых по различным причинам проводилась катетеризация мочевого пузыря, развилась нозокомиальная инфекция мочевыводящих путей. Результаты системного анализа, проведенного NNIS подтверждают, что наиболее часто течение ожогов осложняют инфекции кровотока (до 14,4 случаев на каждые 1000 дней пребывания пациентов в стационаре) и мочевыводящих путей у катетеризированных больных (5 случаев на 1000 дней пребывания больного в ожоговом отделении), а также пневмонии (27).

Особого внимания заслуживают инфекции со стороны легких. Не трудно предположить, что если имеется ожог дыхательных путей, то создаются все предпосылки для пневмонии – гиперсекреция слизи, десквамация эпителия, обтурации мелких бронхов, повреждение эндотелия альвеол. Санационная бронхоскопия во многом помогает справиться с осложнениями и должна выполняться у всех больных с ожогами дыхательных путей. У пациентов без ожога слизистых, но с большой площадью поражения, за счет гипервентиляции, значительного снижения ОЦК и сгущения крови развиваются ателектазы, а позже – пневмонии. Ожоги грудной клетки, особенно 3Б и 4 степеней, способствуют ограничению дыхательных движений и гиповентиляции. В таких случаях ранняя некротомия может рассматриваться как вмешательство, предупреждающее респираторные нарушения и пневмонию. Еще один фактор риска легочных осложнений – энтеральное зондовое питание, требующее наблюдения для предупреждения вероятной аспирации.

Гнойный тромбофлебит у пациентов ожоговых стационаров встречается с частотой до 5%; генерализация инфекции и сепсис сопровождаются летальностью до 60% (28). Своевременная диагностика тромбофлебита представляет определенные трудности, поскольку только у 35% больных определяются локальные симптомы заболевания.

Ограниченные, но глубокие термические (химические, электричеством) поражения могут формировать фокусы инфекционных поражений мышц, фасции и клетчатки, нередко протекающих подостро. Циркулярные ожоги конечностей IIIБ-IV степеней, являясь причиной тяжелой ишемии дистальных отделов, ведут к формированию мионекрозов и пиомиозита (как правило, этих осложнений удастся избежать при своевременно проведенной декомпрессии и некротомии).

## **НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ ИНФЕКЦИИ ОЖОГОВЫХ РАН**

Существует целесообразность в разделении инфекционных осложнений ожоговых ран на целлюлит, клинические симптомы которого – это прогрессирующая эритема, отек вокруг очага поражения и болевой синдром, а также инвазивную инфекцию, возникающую в самой ожоговой ране. В ряде случаев целлюлит может не сопровождаться системными проявлениями – лихорадкой, тахикардией и лейкоцитозом. В основном, это осложнение вызывают бета-гемолитические стрептококки группы А (*S.pyogenes*), оно вполне благоприятно по течению и с успехом подвергается консервативному лечению.

Клинические симптомы инвазивной инфекции следующие: изменение цвета раны (участки красного цвета перемежаются с коричневыми и даже черными), зеленый цвет струпа и подкожной клетчатки под ним, гемморрагии под струпом, застойный, фиолетовый цвет и отек краев раны, быстрое отторжение струпа, а также лизис кожных лоскутов. Характерны отек и «напряжение» краев раны, гнойное отделяемое. Системные проявления включаю лихорадку (нередко выше 38,5°C),

лейкоцитоз, симптомы нарастающей интоксикации. Черный цвет ожогового струпа характерен для грибковой инфекции – мукормикоза. Все же для точной верификации характера поражения желательнее проводить гистологическое исследование биоптата.

## **ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖГОВЫХ РАН**

Бактериологическое исследование и динамическое наблюдение за раневой флорой обязательны у ожоговых больных. Раневая флора, а также чувствительность возбудителей к антибиотикам могут меняться за период госпитализации больного, поэтому микробиологическая диагностика необходима для:

- ранней идентификации возбудителей,
- мониторинга за состоянием раны в процессе лечения,
- правильного выбора антимикробного препарата,
- определения и своевременного предотвращения возможной перекрестной контаминации в отделениях.

Культуральное исследование обязательно должно проводиться ожоговым больным на разных стадиях стационарного лечения. Применяются как полуколичественные, так и количественные методы, позволяющие оценить содержание бактерий на грамм тканей. Результаты полуколичественных тестов позволяют идентифицировать возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам. Количественные методы, требующие взятия биопсии из раны, помимо определения возбудителя, его чувствительности и оценки степени бактериальной инвазии, также конкретизируют патоморфологическую картину раневого процесса и его стадию (33). Практически, процедура биопсии из раны выглядит следующим образом: используя обычный скальпель, берется участок ожоговой раны, включающий в себя струп, подлежащие ткани, а также непораженную глубоко лежащую подкожную клетчатку. Если используется местная анестезия, очень важно не нарушить архитектонику тканей. После собственно биопсии одна половина кусочка отправляется в бактериологическую лабораторию, другая – для патоморфологического исследования. Микроскопия нативных замороженных тканей может дать достаточно много информации, в том числе определить степень микробной инвазии. (31, 32) .

Интересными представляются данные исследования Pruitt и Foley, которые установили, что наличие более  $10^5$  бактерий на грамм тканей или микроскопически визуализируемая экспансивная инвазия бактерий в жизнеспособные ткани прямо коррелирует с высокой (75%) летальностью среди больных с ожогами площадью более 40% (30). Было также выявлено, что если у пациентов в серии биоптатов ран определяется прогрессирование гнойной инфекции, то летальность в такой группе может достигать 85%; среди больных с морфологической картиной стабилизации процесса и очищения раны летальность не превышала 55%. (30).

По мнению А.Т. McManus соавт. (33), достоверным показателем инвазивной инфекции является обнаружение более 100000 микробных тел, или колония-образующих единиц (КОЕ) на грамм ткани. Количественный метод, несмотря на свои преимущества, все же не получил широкого распространения в клинической

практике, поэтому в реальности комбустиологам приходится ориентироваться, в основном, на клинические признаки инвазивной инфекции и, реже, на результаты гистологического исследования (26).

Помимо общеизвестных клинических признаков сепсиса, **документально подтвержденная бактериемия** у ожоговых больных является абсолютным показанием к интенсивному лечению, важнейшее составляющее которого – антибактериальная терапия.

## **ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ ОЖГОВЫХ РАН**

**Раннее закрытие** ожоговой раны является наилучшим методом предупреждения инфекционных осложнений (35). Однако при тяжелом состоянии больного, большой площади ожогов, недостаточной квалификации хирургов и «скудном» обеспечении реконструктивное оперативное лечение откладывается на неопределенный срок. Поэтому, когда имеется клиника раневой инфекции, важно распознать процесс на ранних стадиях и назначить адекватную консервативную терапию.

Антибактериальная терапия – важная составляющая комбинированного и комплексного подхода лечения ожогового сепсиса и должна всегда проводиться на фоне коррекции метаболических нарушений, а именно гиперметаболизма (рациональное энтеральное зондовое питание и инфузионная терапия), полиорганной недостаточности (прежде всего, восстановление тканевой перфузии), эндокринных и иммунных нарушений, воспалительной реакции (гормональные препараты, НПВС) (36). До того, как будет получен результат микробиологического исследования, выбор антибиотиков производится эмпирически.

Какую стратегию выбрать? Применять ли системную антибиотикотерапию при самых первых признаках инфекции? В таблице 3 представлены современные подходы к выбору местной и системной терапии инфекционных осложнений ожоговых ран.

К сожалению, не всегда представляется возможным оценить стадию раневого процесса и степень инвазии, однако в ряде случаев помогут сориентироваться некоторые клинические признаки, перечисленные выше. Данные в таблице рекомендации не подходят для больных с обширными инфицированными ожогами и сепсисом, особенно вызванным грамотрицательными бактериями. Однако, эти положения будут полезны при лечении ограниченных поражений, без явлений раневого сепсиса.

Как видно из таблицы, важнейшее место в лечении ожогов занимают местные антисептики. Реалии таковы, что патофизиологические изменения в области поражения: формирование струпа, распространенная локальная гиперкоагуляция с образованием микротромбов и резким ограничением кровотока в тканях под ожоговой поверхностью, а также ряд системных факторов значительно ограничивают биодоступность антибиотиков при системном их применении в очаг инфекции. Предотвратить контаминацию или добиться эрадикации микроорганизмов в стадию колонизации нежизнеспособных тканей (струпа) можно, используя различные местные формы, обладающие бактерицидными свойствами. Например, терапией выбора являются аппликации серебра сульфадиазина, обладающего широким спектром активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, каждые 12 часов.

Таблица 3. Выбор метода терапии инфекций ожоговых ран (37).

Диагноз	Местная терапия	Введение антибиотиков и антисептиков под струп	Системная антибиотико-терапия	Хирургическое лечение
«Чистые» ожоги	Серебра сульфадиазин или серебра нитрат	Нет	Нет	Хирургическая обработка
Поверхностная инфекция или колонизация бактериями	Серебра сульфадиазин/ мафенида ацетат	Нет	Нет	Хирургическая обработка
Инвазия <sup>а</sup> грамотрицательных микроорганизмов	Мафенида ацетат	Да	Нет/Да <sup>с</sup>	Иссечение пораженных тканей до фасции
Инвазия <sup>а</sup> грамположительных микроорганизмов с клиникой гнойного воспаления	Серебра сульфадиазин	Нет	Да	Вскрытие и санация очагов
Инвазия <sup>а</sup> грамположительных микроорганизмов без нагноения <sup>б</sup>		Да	Нет	Иссечение пораженных тканей до фасции
Поверхностная грибковая инфекция	Мафенида ацетат и микостатин	Нет	Нет	Иссечение пораженных тканей
Глубокая грибковая инфекция	Мафенида ацетат и микостатин	Нет	Да	Иссечение пораженных тканей до фасции

<sup>а</sup> - в основном, патоморфологическое понятие; клинически инвазию следует рассматривать как активную раневую инфекцию, развивающуюся под струпом;

<sup>б</sup> – феномен развития инфекционного процесса без образования гноя описан для метициллин-резистентных *S. aureus* (37);

<sup>с</sup> – назначается при тяжелом раневом процессе, если выбранный антибиотик, активный против грамотрицательной инфекции, при системном применении накапливается в ожоговом струпе.

Во вторую стадию – стадию инвазии бактерий в жизнеспособные ткани и развития клиники собственно раневой инфекции – акцент делается на хирургические методы лечения, а именно активную хирургическую обработку с удалением всех пораженных тканей. Местно применяют антисептиков и антибиотики: серебра сульфадиазин и мупироцин (при грамположительной инфекции) или мафенида ацетат (Сульфамилон) (при грамотрицательной инфекции).

Таблица 4. Местные формы антисептиков, используемые в лечении ожоговых больных.

Антисептик	Применение	Побочные и нежелательные реакции
Нитрат серебра	0.5 % раствором каждые 2 часа смачивать повязки и менять 1 раз в день.	Низкая пенетрация через струп, обусловленная взаимодействием с протеинами и инактивацией. Гипотонический раствор препарата приводит к потере натрия из раны и к гипонатремии.
Ацетат мафенида (сульфамиелон)	8.5 % крем накладывается 2 раза в день слоем 2 мм. Хорошо проникает через струп.	При воздействии на ткани раны вызывает болезненность. Аллергические реакции у 5-7 % больных. Может приводить к метаболическому ацидозу и гипокалемии, что иногда - требует коррекции растворами бикарбоната натрия и хлорида калия.
Сульфадiazин серебра <sup>a</sup> (Сильваден, Фламмазин)	1 % крем накладывается 2 раза в день слоем 2 мм.	Аллергическая реакция у 5-7 % больных. Возможна обратимая нейтропения в первые несколько дней применения. Умеренная пенетрация через струп.
Повидон-йодин (Бетадин)	10 % раствор (дает 1 % свободного йода) накладывается 2 раза в день. Хорошо проникает через струп.	При воздействии на ткани раны вызывает болезненность. Возможны токсическое действие (препараты, содержащие йод !) и аллергические реакции.
Гипохлорид натрия (Раствор Дакина)	Применяется 0.5 % раствор. Помимо бактерицидного характерно некролитическое действие (растворяет некротические ткани).	Выраженный болевой синдром при использовании. Обладает фибринолитическими свойствами. Оказывает высушивающее действие на жизнеспособные ткани.
Гентамицин	0.1 % крем накладывается слоем 2 мм. Эффективен против <i>P.aeruginosa</i> .	Быстрое развитие бактериальной резистентности. Ототоксичность. Нефротоксичность.
Нитрофуразон (Фурацин)	0.2 % крем, мазь или раствор накладывается 2 раза в день. Эффективен против стафилококков.	Не эффективен против многих грамотрицательных организмов. Аллергические реакции у 2 % больных.

<sup>a</sup> – описаны штаммы *P.aeruginosa*, устойчивые к данному антисептику (26, 41).

Еще одним направлением в лечении инфекции ожоговых ран после **глубоких ожогов** является подструнное введение антибиотиков. К сожалению, в доступной

медицинской периодике имеются данные только нескольких нерандомизированных клинических исследований, касающихся данной методики. Также, принимая во внимание технику введения, вполне понятен скепсис специалистов по отношению к данному – альтернативному – способу введения антибактериальных химиопрепаратов.

В работах W. McManus с соавт. (42, 43) имеются сведения, не только подтверждающие эффективность подструпного введения антибиотиков во вторую стадию – стадию микробной инвазии в жизнеспособные ткани, но и дается описание процедуры. Естественно, выбор антибиотика должен базироваться, прежде всего, на результатах микробиологических исследований. Схема альтернативного введения следующая: за 6-12 часов до оперативного вмешательства, имеющего целью удаление некротизированных и инфицированных тканей, больному под струп вводится половина суточной дозы антибиотика; затем процедура повторяется непосредственно до операции. Авторы рекомендуют разводить антибиотик (в оригинале – пенициллины) на 150-300 мл физиологического раствора (в зависимости от площади поражения) и производить инъекции через спинальную иглу № 20, чтобы снизить количество уколов. После иссечения пораженных тканей на рану накладывают влажно-высыхающую повязку с одним из антисептиков. Через 24 часа пациента вновь доставляют в операционную и оценивают «чистоту» поверхностей; при необходимости, обработку повторяют. В случае, когда новых очагов инфекции не обнаруживают, производят пластическое закрытие раны одним из биологических материалов, в том числе кожными аутооттрансплантатами.

S. Baxter с соавт. (44) также пришли к выводу, что подструпное введение антибиотиков, подобранных с учетом чувствительности возбудителей, значительно сокращало сроки лечения больных и хорошо зарекомендовало себя в предоперационном лечении.

R. Sinha с соавт. (45) сообщают об успешном лечении детей с глубокими ожогами подструпным введением 0,25% раствора повидона-йодина в сочетании с местными аппликациями этого антисептика с неоспорином. При этом даже у пациентов с ожогами площадью более 50% от поверхности тела уже к 20 суткам раны оказались пригодными к кожной пластике, а приживление трансплантатов достигало 90%.

Данные о фармакокинетике цефалоспоринов при подструпном введении отражены в экспериментальной работе F. Nap с соавт. (46). Вводя цефоперазон в подструпное пространство обожженным кроликам, авторы достигали высоких концентраций препарата в очаге поражения, которые сохранялись на протяжении 36 часов; в плазме, наоборот, концентрации антибиотика были в 2 раза ниже, чем при внутривенном введении той же дозы.

При использовании альтернативного пути введения антибиотиков системная антибиотикотерапия как бы и не показана, поскольку суточная доза препарата, вводимая под струп, непосредственно к жизнеспособным тканям, абсорбируется и попадает в системный кровоток. Однако четких обоснованных рекомендаций, какими препаратами пользоваться, допустим, при граммотрицательной инфекции, для лечения которой разрабатывалась данная методика, – пиперациллином или антисинегнойными цефалоспоридами, к сожалению, найти не удалось; также не определены курсы и показания к местной антибиотикотерапии.

Системная антибиотикотерапия является абсолютно показанной у ожоговых больных с клиникой сепсиса, инфекцией нижних дыхательных путей, инфекцией кровотока и мочевыводящих путей, а также при грамположительной инфекции ожоговой раны. При невозможности документально подтвердить бактериемию, показанием к системной антибиотикотерапии должны быть общеизвестные признаки сепсиса, представленные ниже в таблице 5.

Таблица 5. Критерии сепсиса.

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Гипертермия – температура тела выше 38<sup>0</sup>С;</li> <li>- Гипотермия – температура тела ниже 36<sup>0</sup>С;</li> <li>- Лейкоцитоз – число нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови более 12х10<sup>9</sup>/л;</li> <li>- Лейкопения - число нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови менее 4х10<sup>9</sup>/л;</li> <li>- Гипотензия – систолическое артериальное давление менее 90 мм.рт.ст;</li> <li>- Тахипноэ – число дыхательных движений более 20 в мин или снижение парциального давления СО<sub>2</sub> в артериальной крови менее 32 мм.рт.ст.;</li> </ul>
<b>Дополнительные критерии:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Гипергликемия</li> <li>- Олигурия</li> <li>- Тромбоцитопения</li> </ul>

Если у больного обнаруживаются хотя бы два перечисленных выше основных признака, выставляется диагноз «сепсис» и незамедлительно проводится весь комплекс интенсивной терапии, направленный на эрадикацию возбудителя, удаление очага инфекции (хирургическая обработка и местное лечение антисептиками), компенсацию функций жизненно-важных органов (ввиду явлений полиорганной недостаточности) и коррекцию нарушений в системе гемостаза. Соответственно, если источником сепсиса является не ожоговая рана, а легочная инфекция (нозокомиальная пневмонии, пневмонии при ожогах дыхательных путей) или инфекции МВП, системная терапия должна обязательно учитывать специфику вероятных возбудителей.

Как правило, выбор антибактериальной терапии основывают на результатах микробиологических исследований; наиболее достоверный материал для последующего изучения - это биоптат участка ожоговой раны с подлежащей подкожной клетчаткой. При эмпирическом выборе руководствуются данными микробиологического мониторинга отделения (37). Нельзя также забывать, что чем «свежее» ожог, тем больше вероятность грамположительной инфекции; у больных, длительно находящихся на лечении и уже получавших курсы антибактериальной терапии велика вероятность обнаружить в качестве этиологического фактора полирезистентные бактерии – *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., MRSA.

## **ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ОБОЖЖЕННЫХ**

Назначая антибактериальную терапию у ожоговым больным, важно учитывать частое поражение почек и печени вследствие гиповолемии, эндогенной интоксикации продуктами тканевого распада и микробными токсинами, гемолиза и ряд другихотягчающих факторов. Вследствие вариабельности функциональных возможностей этих органов, а также нарушений морфологии тканей, существенно изменяются показатели биодоступности и фармакокинетики лекарственных средств. Поэтому крайне важно выбрать такой препарат, на фармакокинетические свойства которого патофизиологические изменения в организме обожженного оказывали наименьшее влияние.

Известно не так много действительно качественных работ, посвященным фармакокинетике антибиотиков у ожоговых больных (54), однако большинство исследователей едины во мнении, что у данной категории необходим индивидуальный подбор дозы с учетом функции почек, печени и особенностей белкового обмена. Примечательно, что более четверти века назад, 1978 году, D.R.Haburchak и B.A.Pruitt при назначении системной антибиотикотерапии рекомендовали принимать во внимание особенности фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков у обожженных (78).

По мнению U.Jaehde и F.Sorgel (47), с точки зрения клинической фармакологии, патологические изменения, возникающие у обожженных, можно разделить на две фазы. Первая, или острая фаза поражения, длительностью около 48 часов характеризуется тем, что богатая белком жидкость выходит из сосудистого русла в результате изменения проницаемости капилляров. При глубоких ожогах и ожогах большой площади из-за выброса в кровь вазоактивных веществ происходят распространенные нарушения в сосудах микроциркуляторного русла не только в очаге поражения, но и в отдаленных органах. Возникающая в результате этого гиповолемия ведет к снижению сердечного выброса и тканевой гипоперфузии, включая уменьшение почечного кровотока и снижение скорости гломерулярной фильтрации. Течение 2-ой, гиперметаболической стадии (спустя 48 часов после термического поражения) характеризуется изменениями, направленными на замещение жидкости, увеличением сердечного выброса с сопутствующим увеличением почечного и печеночного кровотока. Клиренс креатинина может не только вернуться к нормальным показателям, но и быть увеличен по сравнению со здоровой контрольной группой. Канальцевая функция может быть понижена в гиперметаболической стадии, несмотря на значительное увеличение почечного кровотока.

Эффект метаболизма антибактериального препарата различен: возможна острая депрессия микросомальной активности, тогда как конъюгативная метаболическая деятельность при этом может быть не затронута или возрастает.

Изменения, связанные с гиперметаболической стадией, развиваются несколько дней, а их интенсивность изменяется со временем. Следовательно, физиологические изменения у обожженных на 3 или 4 день могут в достаточной степени отличаться от таковых на 8 день, что, в свою очередь, изменит и показатели фармакокинетики лекарств. Множество самых различных факторов может влиять на почечный клиренс препаратов после ожога. Это и сопутствующие сердечно-сосудистые или почечные заболевания, диабет, нефропатия, которая довольно часто развивается у тяжелых больных, сепсис и наличие в крови потенциально нефротоксических субстанций. В результате - высокая степень

индивидуальной изменчивости почечной функции и, как следствие, степень индивидуальной вариабельности фармакокинетики (48).

Впервые об изменениях фармакокинетики антибиотиков у ожоговых больных указал D.Zaske с соавт. (49). Согласно результатам исследования, чтобы достичь адекватных бактерицидных концентраций гентамицина в плазме крови, необходимо было значительно увеличить вводимую дозу – до 7,4 мг/кг.

Подтверждения данных D.Zaske с соавт. можно найти в работе T.Hollingsed с соавт. (50), которые также обнаружили индивидуальную вариабельность в фармакокинетике аминогликозидов у обожженных, но все же для достижения бактерицидных концентраций в плазме необходимо было увеличить вводимую дозу, в среднем, до 11,2 мг/кг.

Предложены ряд методов индивидуализации режимов дозирования аминогликозидов и расчета дозы, например, изучение фармакокинетики первой дозы (51, 52).

Оспариваются и общепринятые режимы дозирования антибиотиков. Работой L. Ноеу с соавт. наглядно демонстрируется, что режим однократного введения суточной дозы аминогликозидов для лечения ожоговых больных не всегда эффективен ввиду вариабельности  $C_{max}$  и последовой концентрации антибиотиков (53).

M.Weinbren (70) описывает один из простых способов индивидуализации режимов дозирования аминогликозидов у пациентов с нормальной функцией печени. Первым этапом внутривенно вводили гентамицин из расчета 5 мг/кг. Концентрации антибиотика в плазме крови ( $C_{\text{плазма крови}}$ ) измеряли через час после введения. Затем  $C_{\text{плазма крови}}$  измерялись приблизительно через 7 часов после введения первой дозы; при  $C_{\text{плазма крови}} < 1$  мг/л вводилась повторная доза гентамицина из расчета 5 мг/кг массы тела. Если через последующие 7 часов  $C_{\text{плазма крови}}$  снижались  $< 1$  мг/л, вновь вводился препарат в дозе 5 мг/кг. При условии, что плазменные концентрации оставались на терапевтическом уровне ( $> 1$  мг/л), введение повторной дозы задерживали до тех пор, пока они не снизятся  $< 1$  мг/л. С помощью данного метода удавалось быстро определить подходящую суточную дозу в интервале между 5 и 15 мг/кг.

Сегодня работы по фармакокинетике аминогликозидов больше интересны только в экспериментальном плане. Вследствие возрастающей резистентности микроорганизмов к данным препаратам их использование в лечении ожоговых больных ограничено. Актуальны только комбинации аминогликозидов с другими антибиотиками, например, бета-лактамами.

Фармакокинетика бета-лактамов у ожоговых больных мало изучена. Имеется только несколько работ, результаты которых приводятся ниже.

В исследовании D Adam. с соавт. (55) имеются указания на значительные изменения кинетики тикарциллина/клавуланата и широкие колебания сывороточных концентраций у обожженных; основной акцент делался на увеличенную скорость элиминации препарата, преимущественно клавуланата. Такие изменения часто приводили к формированию в плазме суб-терапевтических концентраций и необходимости увеличить вводимую дозу.

Учитывая особенности фармакокинетики бета-лактамов и время-зависимый бактерицидный эффект, было бы логичным использовать в комбустиологии длительную внутривенную инфузию, чтобы, несмотря на изменившийся период полувыведения, поддерживать в сыворотке крови и очаге инфекции эффективные

концентрации. Подтверждения этому предположения можно найти в работе Y.Rio с соавт. (56), которые на основании анализа сывороточных концентраций цефтазидима пришли к выводу, что наиболее оптимального профиля препарата у ожоговых больных можно достичь длительной внутривенной инфузией препарата в дозе 6 г/сутки.

По данным С.Вопарасе (57), после внутривенного болюсного введения 2 г цефепима основные фармакокинетические параметры были на уровне адекватных, «эффективных» показателей, несмотря на то, что у больных наблюдались изменения в клиренсе креатинина – основного показателя почечной экскреции, дис- и гипопроteinемия.

Данные о хорошей биодоступности цефепима (2 г в/в каждые 12 часов) и его удовлетворительной фармакокинетики можно найти в работе E.Sampol с соавт. (58).

Ввиду возрастающей резистентности среди грамотрицательных бактерий, а также увеличения частоты встречаемости инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp., особую актуальность в лечении тяжелых больных с инфекцией ожоговых ран и сепсисом приобретают карбапенемы.

По мнению В.Вочер с соавт. (48, 59), необходимость в коррекции как суточной, так и однократно вводимой дозы имипенема возникает только в случаях «критичеки» низкого или высокого клиренса креатинина. Данные же о кинетики меропенема крайне ограничены. Экспериментальными и клиническими исследованиями Т.Yoshida с соавт. (60-62) доказаны хорошая биодоступность антибиотика, вводимого в терапевтических дозировках, в раневой экссудат и кожу, то есть непосредственно в очаг инфекции.

Другая группа препаратов, актуальная в терапии сепсиса у обожженных, а также инвазивной грамположительной инфекции – это гликопептиды. Имеется достаточное количество работ, посвященных фармакокинетики ванкомицина и тейкопланина у ожоговых больных.

Исследованиями М. Рыбак с соавт. (63) установлен повышенный клиренс ванкомицина у обожженных вследствие высоких гломерулярной фильтрации и клубочковой секреции, что, соответственно, требовало более высокой, чем 30 мг/кг в сутки, дозы антибиотика.

Учитывая зависимый от времени экспозиции бактерицидный эффект ванкомицина, для системной терапии инфекций, вызванных метициллин-резистентным стафилококком, вполне подходящей могла бы оказаться длительная внутривенная инфузия, в течение которой концентрации антибиотика поддерживались бы на цифрах, в 4 раза превышающих МПК для чувствительных возбудителей. J.Soni с соавт. (64) считают, что для тяжелых ожоговых больных абсолютно адекватных фармакокинетических параметров, обеспечивающих эффективную терапию, можно достиг длительной внутривенной инфузией 35-40 мг/кг ванкомицина в сутки (дозу в 35 мг/кг/сутки рекомендуется использовать у больных моложе 58 лет).

В идеале же, оптимальным было бы подбирать дозу ванкомицина индивидуально для каждого тяжелого больного с ожогами.

Фармакокинетику тейкопланина – другого анти MRSA-антибиотика – также посвящен целый ряд исследований (65-69). В выводах высказывалось единодушное мнение об индивидуальной изменчивости фармакокинетики тейкопланина у ожоговых больных; чтобы достиг эффективных концентраций в

сыворотке крови, оптимальная суточная доза должна составлять не менее 12 мг/кг.

Как рекомендует M.Weinbren (70), лечение тейкопланином желательно начинать с суточной дозы 12 мг/кг, а последующие коррекции режима проводить на основании мониторинга концентраций (необходимый минимум содержания препарата в сыворотке – 15 мг/л).

Фторхинолоны – препараты резерва для лечения инфекций у ожоговых больных; в основном, учитывается их высокая активность против грамотрицательных бактерий. Согласно данным R. Metz с соавт. (71) и A. Lesne-Hulin с соавт. (72), имеется четкая взаимосвязь между клиренсом креатинина и ципрофлоксацина.

Определенную ясность в дозировании ципрофлоксацина вносит исследование A. Forrest с соавт. (73), согласно которому для эрадикации высокочувствительных к препарату бактерий достаточна суточная доза 800 мг/сутки. Проблему представляют возбудители с МПК более 0,25 мг/л; в этих случаях необходимо вводить не менее 1200 мг/сутки антибиотика. В случаях, когда возбудитель, например *P.aeruginosa*, имеет МПК до 1 мг/л, рекомендуется использовать ципрофлоксацин с одним из антисинегмоных антибиотиков для достижения синергидного эффекта.

Таким образом, для оптимизации антибактериальной терапии у ожоговых больных желательно оценивать фармакокинетику антибиотиков и, в зависимости от находок, регулировать их дозу, в основном, в сторону повышения. Ряд клиник использует такой подход в повседневной практике. Альтернативой общепринятому болюсному введению антибиотиков с активностью, зависящей от времени экспозиции (бета-лактамы, ванкомицин), может по праву стать длительная внутривенная инфузия всей суточной дозы антимикробного препарата.

Существует мнение, что системная антибиотикотерапия бесполезна при глубоких ожогах (без явлений сепсиса), так как биодоступность в ткани ожоговой раны и струпа крайне низка. Ряд исследований, однако, показал, что некоторые антибиотики при системном использовании обнаруживаются в ожоговом струпе, причем в высоких концентрациях. А.М. Ristuccia (74) обнаружил, что внутривенно введенный гентамицин проникает в ожоговый струп в концентрациях, достаточных для подавления роста микроорганизмов. Установлено свойство гентамицина накапливаться в струпе после повторных введений, изучена корреляция между концентрацией антибиотика в сыворотке и струпе. Нечто подобное описано в работе R.E.Polk с соавт. (75) для гентамицина и тобрамицина. Эти антибиотики проникали в струп и оказывали эффект на его микробиологию. Авторы предположили, что механизм проникновения аминогликозидов в струп связан с пассивной диффузией.

Экспериментально доказано проникновение в ожоговый струп цефалоспоринов (76). Механизм, лежащий в основе этого процесса, заключается в испарении, а затем - конвекции и концентрации антибиотика на поверхности струпа (76).

Методом жидкостной хроматографии изучена концентрация офлоксацина в рубцах, грануляционной ткани, необожженной коже и в плазме. Интересным

оказался факт обнаружения высоких концентраций фторхинолона именно в струпе по сравнению со здоровой кожей (!) и рубцовой тканью (77).

## **ВЫБОР АНТИБИОТИКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА**

Относительно благоприятный вид инфекции – целлюлит вокруг ожоговой раны, в большинстве случаев требует системной антибиотикотерапии, особенно после верификации возбудителя, которым, как правило, является *S.pyogenes* (70). Терапия пенициллинами и цефалоспоридами первого (цефазолин (Нацеф) и второго поколения (цефуроксим (Цефурабол)) вполне адекватна при данных осложнениях; при средне-тяжелом течении и ограниченном поражении возможен прием препаратов per os.

Наиболее трудной задачей является терапия инвазивных инфекций, осложненных сепсисом.

Учитывая высокую частоту встречаемости полирезистентных стафилококков, особенно в ОПИТ, не было бы более логично сразу назначать анти-MRSA препараты? Исследование, проведенное J.Steer с соавт. (79), доказывает сходную эффективность эмпирической терапии гликопептидами (тейкоплагин) и обычными антистафилококковыми пенициллинами (флуклоксациллин) +/- гентамицин. Таким образом, выбор антибиотиков, активных в отношении полирезистентных стафилококков, оправдан лишь в случаях доказанной MRSA/MRSE инфекции, но никак не в качестве эмпирического выбора.

Эмпирический выбор препаратов для лечения ожогового сепсиса должен перекрывать как грамположительных возбудителей, так и грамотрицательных бактерий, особенно на ранних стадиях терапии.

Препаратами выбора для лечения инвазивной грамположительной инфекции, сопровождающейся картиной гнойного воспаления, являются цефазолин (Нацеф), обладающий хорошей активностью в отношении грамположительных кокков, прежде всего, *S.aureus* и коагулаза-негативных стафилококков, в комбинации с амикацином, или оксациллин также в сочетании с аминогликозидом.

Ввиду высокой летальности особую опасность представляет грамотрицательный сепсис. Поэтому, дезэскалационная терапия является наиболее оправданной у таких больных. Препараты выбора – цефепим (Максицеф), цефтазидим (Вицеф) в комбинации с аминогликозидом, а также антисинегнойные ингибитор-защищенные пенициллины (пиперациллин/тазобактам) и цефоперазон/сульбактам (Сульперацеф). В качестве альтернативы применяют карбапенемы, особенно при верификации *Acinetobacter* spp. или другой полирезистентной нозокомиальной флоры (80-82).

Данные об пенетрации цефалоспоринов III поколения и фторхинолонов непосредственно в ожоговый струп, а, следовательно, их биодоступность в подкожную клетчатку, позволяют рекомендовать эти антибиотики для системной антибиотикотерапии вызванной грамотрицательной флорой тяжелой раневой (инвазивной) инфекции с системными проявлениями – лихорадкой, лейкоцитозом и др., но при отсутствии клиники сепсиса. Препаратами выбора являются, как правило, цефалоспорины III поколения - цефтазидим (Вицеф), цефоперазон (Цефоперабол) в комбинации с оксациллином, цефепим (Максицеф) или антисинегнойные пенициллины (пиперациллин/тазобактам). Как альтернатива, могут быть использованы фторхинолоны, например, цiproфлоксацин или

офлоксацин. Путь введения антибиотиков – преимущественно, парентеральный (80, 81).

Заслуживают внимания результаты работы М.А. Walton с соавт. (83), согласно которым клиническая и бактериологическая эффективность азтреонама в лечении инфекций у ожоговых больных, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями, была выше, чем у аминогликозидов. Таким образом, азтреонам (Азтреабол) может использоваться как лучшая альтернатива амигликозидам и включен в схемы терапии ожогового сепсиса.

Если при бактериологическом исследовании или по данным микробиологического мониторинга выявлена (заподозрена) инфекция, вызванная метициллин-резистентными грамположительными кокками, то препаратами выбора являются гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин) или оксазолидиноны (линезолид) в комбинации с амикацином. В ряде случаев, при смешанном характере флоры, возможно комбинировать анти-MRSA препараты с антисинегнойными пенициллинами, карбапенемами и амикацином (80-82). R.K. Gang с соавт. (84) рекомендуют в схемы анти-MRSA терапии включать рифампицин в комбинации с гликопептидами.

Таблица 6. Системная антибактериальная терапия у больных с инфекционными осложнениями ожоговых ран бактериальной этиологии<sup>а</sup>.

Вид раневой инфекции	Вероятный возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>У тяжелых больных с большой площадью ожогов желательно индивидуализировать дозы и режимы введения антибиотиков на основании данных фармакокинетики</i>			
<p>Инвазивные инфекции ожоговой раны, ожоговый сепсис (эмпирический выбор)</p>	<p><i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>, коагулаза-негативные стафилококки, <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Streptococcus spp.</i>, <i>Acinetobacter spp.</i></p>	<p>Цефепим (Максидеф) – 2 г каждые 12 часов в/в +/- оксациллин – 2 г каждые 4 часа в/в +/- амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов</p> <p>Цефтазидим (Вицеф) – 2 г каждые 8 часов в/в + оксациллин – 2 г каждые 4 часа в/в +/- амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов</p> <p>Цефоперазон (Цефоперабол) – 2 г каждые 6 часов в/в + оксациллин – 2 г каждые 4 часа в/в +/- амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов</p> <p>Пиперациллин/тазобактам – 4,5 г каждые 4-6 часов в/в</p> <p>Цефоперазон/сульбактам (Сульперацеф) – 2 г каждые 6-8 часов в/в +/- амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг</p>	<p>Меропенем (Меропенабол) – 1-2 г каждые 12 часов в/в</p> <p><b>При вероятности инфекции, вызванной MRSA:</b></p> <p>Ванкомицин – 35-40 мг/кг/сутки на 2 внутривенные инфузии (каждые 12 часов) + амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов +/- пиперациллин – 4 г каждые 4 часа в/в</p> <p>Меропенем (Меропенабол) – 1-2 г каждые 12 часов в/в + ванкомицин – 35-40 мг/кг/сутки на 2 внутривенные инфузии (каждые 12 часов)</p> <p>Цефтазидим (Вицеф) – 2 г каждые 8 часов в/в + ванкомицин – 35-40 мг/кг/сутки на 2 внутривенные инфузии (каждые 12 часов) +/- амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов</p> <p>(вместо ванкомицина возможно использование тейкопланина (15 мг/кг/сутки в/в на 2 введения) или линезолида (0,6 г каждые 12 часов в/в)</p>

		в/в каждые 12 часов	
--	--	---------------------	--

Таблица 6. Системная антибактериальная терапия у больных с инфекционными осложнениями ожоговых ран бактериальной этиологии<sup>а</sup> (продолжение).

Вид раневой инфекции	Вероятный возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Инвазивные инфекции ожоговой раны, вызванные грамположительной аэробной флорой	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	Цефазолин (Нацеф) – 1-2 г каждые 8 часов в/в или в/м +/- амикацин – 15-20 мг/кг/сутки в/в в 2 введения  Оксациллин – 2 г каждые 4 часа в/в или в/м +/- амикацин – 15-20 мг/кг/сутки в/в в 2 введения	<b>При инфекциях, вызванных MRSA:</b>  ванкомицин – 35-40 мг/кг/сутки на 2 внутривенные инфузии (каждые 12 часов)  Тейкопланин – 15 мг/кг/сутки в/в на 2 введения  Линезолид - 0,6 г каждые 12 часов в/в
Инвазивные инфекции, вызванные грамотрицательными аэробными бактериями	<i>P. aereginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>E. coli</i>	<b>Азтреонам (Азтреабол) в дозе 2-3 г в/в каждые 6 часов может быть использован как альтернатива амикацину, особенно в стационарах с высоким уровнем резистентности грамотрицательной флоры к аминогликозидам</b>  Цефтазидим (Вицеф) - 2 г каждые 8 часов в/в +/- амикацин – 15-20 мг/кг/сутки в/в в 2 введения  Цефоперазон (Цефоперабол) - 2 г каждые 6 часов в/в +/- амикацин – 15-20 мг/кг/сутки в/в в 2 введения  Цефепим (Максидеф) – 2 г каждые 12 часов в/в	Цефоперазон/сульбактам (Сульперацеф) – 2 г каждые 8 часов в/в (до 8 г/сутки)  Ципрофлоксацин – 800-1200 мг/сутки на 2 введения (вводят в режиме медленной инфузии) +/- амикацин – 15-20 мг/кг/сутки в/в в 2 введения

Таблица 6. Системная антибактериальная терапия у больных с инфекционными осложнениями ожоговых ран бактериальной этиологии<sup>а</sup> (продолжение).

Вид раневой инфекции	Вероятный возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Целлюлит вокруг ожоговой раны	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	<p>Цефазолин (Нацеф) – 1-2 г каждые 8 часов в/в или в/м +/- амикацин – 15-20 мг/кг/сутки в 1-2 введения (возможно введение всей суточной дозы в виде медленной в/в инфузии)</p> <p>Оксациллин – 1-2 г каждые 6 часов в/в или в/м +/- амикацин – 15-20 мг/кг/сутки в 1-2 введения ((возможно введение всей суточной дозы в виде медленной в/в инфузии)</p> <p>Цефуроксим (Цефурабол) – 0,75-1,5 г каждые 8 часов в/в</p>	Амоксициллин/клавуланат – 1,2 г каждые 8 часов в/в

<sup>а</sup> – учитывая время-зависимый бактерицидный эффект бета-лактамов и ванкомицина, возможно использование длительной внутривенной инфузии этих препаратов с учетом их устойчивости в растворах в течение 24 часов.

## **ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ В НАЗНАЧЕНИИ АНТИБИОТИКОВ ОЖГОВЫМ БОЛЬНЫМ**

Самой частой ошибкой является необоснованное системное назначение антибиотиков ожоговым больным. К сожалению, крайне трудно переубедить хирургов, что внутривенное или внутримышечное введение антибиотиков показано только при клинически и бактериологически доказанных признаках инфекционного процесса, причем не во всех случаях. Абсолютное показание к назначению антибиотиков – это сепсис у ожоговых больных. Исходя из особенностей и тяжести течения раневой инфекции, возможно также использовать системную антимикробную терапию при тяжелых формах инфекции у пациентов с обширными поражениями покровных тканей.

Системная воспалительная реакция на ожоговую травму, как правило, сопровождается лихорадкой. Антибиотиками нельзя вылечить лихорадку, однако же бесконтрольное эмпирическое введение антибактериальных препаратов у ожоговых больных с гипертермией оказывает столь мощное селективное давление на микрофлору как больного, так и ожогового стационара, что для того, чтобы в дальнейшем справиться с доказанной инфекцией, но уже вызванной полирезистентными бактериями, требуются колоссальные усилия.

Как убедить врачей, что длительной «профилактическое» применение антибиотиков у ожоговых больных не возымеет должного эффекта?

Вероятность того, что с использованием антибиотиков на ранних сроках, прошедших с момента термической травмы, еще до развития клинических симптомов инфекции, удастся предотвратить нагноение ожоговых поверхностей, чрезвычайно мала. Доказательства тому – большое количество рандомизированных клинических исследований (85).

Одно из последних, проведенное в Нигерии (86), наглядно демонстрирует, что независимо от того, какие антибиотики используются – с активностью в отношении грамположительных аэробов или комбинированная терапия, направленная на эрадикацию как грамположительной, так и грамотрицательной флоры, клинического эффекта данные мероприятия не имеют. Тем более, что длительное использование антибиотиков оказывает значительное селективное давление на микрофлору ожоговой раны и является фактором риска развития осложнений, вызванных полирезистентной *P.aeruginosa*.

## **ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА У ОЖГОВЫХ БОЛЬНЫХ: ПРОБЛЕМА, ТРЕБУЮЩАЯ РЕШЕНИЯ**

Периодически в медицинской печати и электронных базах данных появляются статьи, доказывающие эффективность некоторых антибиотиков, в частности, ингибитор-защищенных бета-лактамов, в предупреждении генерализации инфекции у ожоговых больных, однако серьезных многоцентровых и аналитических работ, позволяющих сделать окончательные выводы и принять методику к клиническому использованию, нет.

Сегодня мнения специалистов в вопросе целесообразности использования периоперационной антибиотикопрофилактики у ожоговых больных разделились. Действительно, основная масса хирургических манипуляций в комбустиологии относится к разряду «контаминированных», следовательно использование антибиотиков до, во время и в ближайшие часы после операции оправдано. Также

периоперационным введением антимикробных химиопрепаратов можно предупредить бактериемию, которая сопутствует инвазивным вмешательствам (87-89). Первую дозу антибиотика вводят за 30-60 мин до операции, затем повторяют через 12 ч после завершения процедуры. Согласно Т.М. Sasaki с соавт. (88), препаратами выбора являются ванкомицин (1 г) (вводится за 60 мин до- и через 12 часов после операции) и амикацин, доза которого рассчитывается, исходя из массы больного и почечного клиренса (вводится за 30 мин до- и через 8 часов после операции).

G. Magliacani с соавт. (90) предлагает до операции, однократно вводить азтреонам (2 г) и ванкомицин (10 мг/кг).

Таким образом, для периоперационной профилактики вполне приемлемо однократно или в сверхкоротком (2 раза) режимах вводить антибиотики, используемые для терапии инфекционных осложнений ожоговых ран и, прежде всего, антисинегнойные цефалоспорины и пенициллины в комбинации с антистафилококковыми антибиотиками (оксациллин, ванкомицин).

Напротив, G.L. Rodgers с соавт. (91) утверждают, что абсолютно нет никакой необходимости в периоперационной антибиотикопрофилактике у ожоговых больных. Основание для такого вывода – результаты проспективного исследования профилактического использования цефазолина для предупреждения диссеминации инфекции в ходе хирургической обработки ожоговых ран у детей.

Селективная деконтаминация кишечника (СДК) с успехом применяется для предупреждения панкреатогенного сепсиса и нозокомиальной пневмонии у больных, находящихся в ОРИТ. Исследование, проведенное J.Barret с соавт. (92), имеющее целью доказать или опровергнуть эффективность СДК в профилактике септикотоксиемии и нагноения ожоговых ран, убедительно демонстрирует, что ничего, кроме побочных эффектов – жидкого стула, нарушения электролитного обмена и аллергических реакций – использование данного метода в комплексном лечении ожоговых больных не несет. Подобные же результаты от СДК получены A.B. Nathens с соавт. (93).

Таким образом, вопрос «вводить или не вводить антибиотики для профилактики бактериемии и диссеминации инфекции при хирургической обработке ожоговых ран?» по-прежнему остается открытым.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Инфекция ожоговых ран – довольно злокачественное по течению осложнение, приводящее как к местной диссеминации и «углублению» поражения, так и генерализации процесса (ожоговый сепсис). К сожалению, трудно предупредить инфицирование, также, как и трудно добиться стабилизации состояния больного, не справившись с нагноением ожоговой раны.

Важнейший этап лечения – хирургическая обработка, позволяющая радикально «избавить» больного от инфекционного очага. Ранняя некрэктомия, иссечение всех нежизнеспособных и инфицированных тканей позволяет добиться «чистой» раны и запластировать дефект.

Вирулентная флора ожоговых отделений, а также тяжелое состояние больных не всегда позволяют выполнить радикальную операцию. В таких случаях для лечения инвазивной инфекции и ожогового сепсиса используют местные формы

антисептиков и системную антибиотикотерапию, для которой используются различные комбинации антистафилококковых пенициллинов с антисинегнойными цефалоспоридами III-IV поколений, антисинегнойных пенициллинов с гликопептидами, антисинегнойных цефалоспоринов III-IV поколений с гликопептидами. Выбор антимикробного препарата следует основывать как на результатах микробиологического мониторинга стационара (эмпирическая антибиотикотерапия), так и на данных бактериологического исследования. Нельзя ограничиваться только однократным посевом и биопсией, необходим динамический контроль микрофлоры ожоговой раны, используя который, возможно своевременно корректировать терапию.

Достоверно установлено, что необоснованное длительное системное назначение антибиотиков, имеющее целью **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ** инфекции, никогда не приводит к желаемому результату. Основной упор в консервативном лечении ожоговых больных с «локальной» инфекцией следует делать на местные формы различных антисептиков.

### Используемая литература:

1. Arturson G., Hogman C.F., Johansson S.G.O., et al. Changes in immunoglobulins in severely burned patients. *Lancet*. 1969;1:546-548.
2. Munster A.M., Hoagland H.C., Proitt B.A. Jr. The effect of thermal injury on immunoglobulins. *Ann Surg*. 1970; 172:965-969.
3. Burleson D.G., Mason A.D. Jr, Pruitt B.A. Jr. Lymphoid subpopulation change thermal injury and thermal injury with infection in an experimental mode *Surg*. 1987;207:208-212.
4. Antonacci A.C., Reaves L.E., Calvano S.E., et al. Flow cytometric analysis of lymphocyte subpopulations after thermal injury in human beings. *Surg Gynecol*. 1984;159: 1-8.
5. Shelby J., Meirell S.W. In-vivo monitoring of postburn immune response. *J Trauma*. 1987;27:213-216.
6. Warden G.D., Mason A.D. Jr., Pruitt B.A. Jr. Evaluation of leukocyte chemotaxis in thermally injured patients. *J Clin Invest*. 1974;54:1001-1014.
7. Grogan J.B. Suppressed in vitro chemotaxis of burn neutrophils. *J Trauma* 1976;16:985-988.
8. Rosenthal J., Thurman G.W., Cusack N., et al. Neutrophils from patients after injury express a deficiency of the oxidase components p47-phox and p67-Blood. 1996;88:4321-329.
9. Cioffi W.G. Jr, Burleson D.G., Jordan B.S., et al. Granulocyte oxidative activity thermal injury. *Surgery*. 1992;112:860-865.
10. Sparkes B.G. Immunological response to thermal injury. *Burns*. 1997;23:106-1.
11. Chitnis D., Dickerson C., Munster A.M., Winchurch R.A. Inhibition of apoptosis polymorphonuclear neutrophils from burn patients. *J Leukoc Biol*. 1996;59:835
12. Bjornson A.B., Altemeier W.A., Bjornson H.S., et al. Host defense against opportunistic microorganisms following trauma: I. Studies to determine the association changes in humoral components of host defense and septicemia in burned patients. *Ann Surg*. 1978;188:93-101.

13. Bjornson A.B., Altemeier W.A., Bjornson H.S. Complement, opsonins, and the immune response to bacterial infection in burned patients. *Ann Surg.* 1980;191:323-32.
14. Yurt R.W., Pniitt B.A. Decreased wound neutrophils and indiscriminate margination in the pathogenesis of wound infection. *Surgery.* 1985;95:191-198.
15. Bjercknes R., Vindenes H., Laerum O.D. Altered neutrophil function in patients large burns. *Blood Cells.* 1990;16:127-143.
16. Rodeberg D.A., Bass R.C., Alexander J.W., et al. Neutrophils from burn patient unable to increase the expression of CD11WCD18 in response to inflammatory stimuli. *J Leukoc Biol.* 1997;61:575-582.
17. Mileski W., Borgstrom D., Lightfoot E., et al. Inhibition of leukocyte endothelial adherence following thermal injury. *J Surg Res.* 1992;52:334-339.
18. Baxter C.R., Cook W.A., Shires G.T. Serum myocardial depressant factor c shock. *Surg Forum.* 1966;17:1-2.
19. Marano M., Moldawer L., Fong Y., et al. Cachectin tumor necrosis factor proc in experimental burns and pseudomonas infection. *Arch Surg.* 1988;123:1383
20. Struzyna J., Pojda Z., Braun B., et al. Serum cytokine levels (IL-4, IL-6,  $\Gamma$ -CSF, GM-CSF) in burned patients. *Burns.* 1995;21:437-440.
21. Mason A.D., McManus A.T., Pruitt B.A. Jr: Association of Burn Mortality and Bacteremia: a 25-Year Review. *Arch Surg* 1986, 121: 1027-1031.
22. Holder I.A., Neeley A.N. Hageman factor-dependent kinin activation in burns and theoretical relationship to postburn immunosuppression syndrome and infection. *Burn Care Rehabil.* 1990;11:496-503.
23. Hunan Yi Ke Da Xue, Xue Bao Zhang X., Zhao B.C. Infective pathogens and drug resistance in burned patients. 2003; 28(4):405-8.
24. Tredget E.E., Shankowsky H.A., Rennie R., Burrell R.E., Logsetty S. Pseudomonas infections in the thermally injured patient. *Burns.* 2004; 30(1):3-26.
25. Klein B.S., Perloff W.H., Maki D.G: Reduction of Nosocomial Infection During Pediatric Intensive Care By Protective Isolation. *N Engl J Med* 1989, 320:1714-1721.
26. Weber J.M. Epidemiology of Infections and Strategies for Control. In *Burn Care and Therapy*, Edited by Carrougher GJ. St. Louis, MO: Mosby, Inc; 1998:185-211.
27. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2002, Issued August 2002, *Am J Infect Control* 2002, 30:458-75.
28. Pruitt B.A. Jr, McManus W.F., Kim S.H., et al. Diagnosis and treatment of cannula-related intravenous sepsis in bum patients. *Ann Surg.* 1980;191:546-554.
29. Lee J.J., Marvin J.A., Heimbach D.M. et al. Infection Control in a Burn Center. *J Burn Care Rehabil* 1990, 11:575-580.
30. Pruitt B.A., Foley F.D. The use of biopsies in burn patient care. *Surgery.* 1973;73:887-897.
31. Kim S.H., Hubbard G.B., McManus W.F., Mason A.D., Jr., Pruitt B.A., Jr. Frozen section technique to evaluate early burn wound biopsy: a comparison with the rapid section technique. *J. Trauma* 1985; 25:1134.
32. Kim S.H., Hubbard G.B., Worley B.L., McManus W.F., Mason A.D., Jr., Pruitt B.A., Jr. A rapid section technique for burn wound biopsy. *J. Burn Care Rehabil.* 1985; 6:433.
33. McManus A.T., Kim S.H., McManus W.F., et al.: Comparison of Quantitative Microbiology and Histopathology in Divided Burn Wound Biopsy Specimens. *Arch Surg.* 1987; 122:74-76.
34. Weber J.M., Sheridan R.L., Pasternack M.S., Tompkins R.G: Nosocomial Infection in Pediatric Patients with Burns: Proposed Definitions and Benchmark Rates. *Am J Infect Control* 1997; 25:195-201.
35. Mayhall C.G. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis.* 2003;37(4):543-50.
36. Nguyen T.T., Gilpin D.A., Meyer N.A., Herndon DN. Current treatment of severely burned patients. *Ann Surg.* 1996;223(1):14-25.

37. Yurt R. Burns. In: Principles and practice of infectious diseases. Ed. by Mandell G., Bennett J., Dolin R. – 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone, 2000, p.3198-3202.
38. Becker W.K., Cioffi W.G., McManus A.T. et al.: Fungal Burn Wound Infection. Arch Surg 1991; 126:44-48.
39. Weber J.M., Sheridan R.L., Schulz J.T., Tompkins R.G., Ryan C.M. Effectiveness of Bacteria-Controlled Nursing Units in Preventing Cross Colonization with Resistant Bacteria in Severely Burned Children. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23:549-551.
40. Weber J.M., Tompkins D.D. Improving Survival: Infection Control and Burns. AACN Clinical Issues in Crit Care Nurs 1993; 4:414-423.
41. Richard P., Floch R.L., Chamoux C., Pannier M., Espaze E., Richet H. Pseudomonas aeruginosa Outbreak in a Burn Unit: Role of Antimicrobials in the Emergence of Multiply Resistant Strains. J Infect Dis 1994; 170:377-383.
42. McManus W.F., Mason A.D., Jr, Pruitt B.A., Jr.: Subeschar antibiotic infusion in the treatment of burn wound infection. J. Trauma 1980; 20:1021.
43. McManus W.F., Goodwin C.W. Jr., Pruitt B.A., Jr.: Subeschar treatment of burn wound infection. Arch. Surg. 1983; 118:291.
44. Baxter C.R., Curreri P.W., Marvin J.A. The control of burn wound sepsis by the use of quantitative bacterial studies and subeschar clysis with antibiotics. Surg Clin North Am. 1973; 53:1509-1518.
45. Sinha R., Sharma N., Agarwal R.K. Subeschar clysis in deep burns. Burns. 2003; 29(8):854-6.
46. Han F., Chen B., Fang J. Experimental studies on the pharmacokinetics of cefoperazone (CPZ) injection under burn eschar. Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi 1995;11(3):212-5.
47. Jaehde U., Sorgel F. Clinical pharmacokinetics in patients with burns. Clinical Pharmacokin. 1995; 29:15-28.
48. Boucher B. A., Hickerson W. L., Kuhl D. A., Bombassaro, A. M., Jaresko G. S. Imipenem pharmacokinetics in patients with burns. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1990; 48: 131-7.
49. Zaske D. E., Sawchuk R. J., Gerding D. N. & Strate R. G. Increased dosage requirements of gentamicin in burn patients. Journal of Trauma 1976; 6: 824-8.
50. Hollingsed T. C., Jennings P., Morris S. E., Saffle J. R. Aminoglycoside dosing in burn patients using first-dose pharmacokinetics. Journal of Trauma. 1993; 35: 394-8.
51. Zaske D.E., Sawchuk R.J., Strake R.G. The necessity of increased doses of amikacin in burn patients. Surgery 1978; 84: 603.
52. Zaske D. E., Cipolle R. J. Rapid individualization of gentamicin dosage regimens in 66 burn patients. Burns. 1981; 7: 215-20.
53. Hoey L.L, Tschida S.J., Rotschafer J.C., Guay D.R., Vance-Bryan K. Wide variation in single, daily-dose aminoglycoside pharmacokinetics in patients with burn injuries. J Burn Care Rehabil 1997;18(2):116-24.
54. Weinbren M. J. Pharmacokinetics of antibiotics in burns patients J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47(5): 720 - 731.
55. Adam D., Zeilner P. R., Koeppe P. & Wesch R. Pharmacokinetics of ticarcillin/clavulanate in severely burned patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1989; 24(Suppl. B): 121-30.
56. Rio Y., Leroy F., Humbert G., Didion, J., Jurin, F. Comparative ceftazidime serum concentrations during continuous infusion in healthy subjects and severe burn patients. In Programme and Abstracts of the Thirty-Fourth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, FL, 1994. Abstract A13, p. 16.
57. Bonapace C.R., White R.L., Friedrich L.V., Norcross E.D., Bosso J.A. Pharmacokinetics of cefepime in patients with thermal burn injury. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(12):2848-54.
58. Sampol E., Jacquet A., Viggiano M. et al. Plasma, urine and skin pharmacokinetics of cefepime in burns patients. J. Antimicrob Chemother, 2000, 46: 315-317.
59. Boucher B. A., Kuhl D. A., Hickerson, W. L. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury. Clinical Infectious Diseases 1992; 14, 458-63.

60. Yochida T., Homma K., Fujioka H. Et al. Fundamental and clinical studies of meropenem (MERM) in burn infection. In: Abstract Book of 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy, 1992, abs. 348, p. 262-263.
61. Yoshida T., Homma K., Azami K., Sugihara T., Ohura T. Pharmacokinetics of meropenem in experimentally burned rats. *J Dermatol* 1993; 20(4):208-13.
62. Yoshida T., Homma K., Fujioka H., Ohura T. Fundamental and clinical studies on meropenem in burn infections. *Journal of Chemotherapy* 1993; 5 (Suppl. 1): 142-3.
63. Rybak M. J., Albrecht L. M., Berman J. R., Warbasse L. H., Svensson C. K. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1990; 34: 792-5.
64. Conil J. M., Favarel H., Laguerre J., Brouchet A., Chabanon G., Cazal L., et al. Vancomycin: continuous administration in severely burned patients. *Presse Medicale* 1994; 23,1554-8.
65. Lesne Hulin A., Bourget P., Le Bever H., Ainaud P., Carsin H. Monitoring of teicoplanin in a major burn patient. *Annales Francoises d'Anesthesie et de Reanimation* 1997; 16: 374-7.
66. Potel G., Moutet J., Bemareggi A., Le Normand Y., Meigner M., Baron D. Pharmacokinetics of teicoplanin in burn patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1990; 22 (Suppl. 72): 29-34.
67. Steer J., Papini R., Wilson A.P.R. et al. Pharmacokinetics of a single dose of teicoplanin in burn patients. In Abstract Book of 9th Congress of the Internal Society for Burn Injuries, 1994, p.159
68. Steer J. A., Papini R. P. G., Wilson A. P. R., Dhillon S., Hickens M. F., McGruther D. A. et al. Pharmacokinetics of a single dose of teicoplanin in burn patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996; 37: 545-53.
69. Wilson A. P. R., Gruneberg R. N. Dosage issues and the need for serum assay. In *Teicoplanin: the first decade, 1997* (Wilson, A. P. R. & Gruneberg, R. N., Eds), pp. 103-34. The Medicine Group, Oxford, UK.
70. Weinbren M. J. Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 319-327.
71. Metz R., Weber G., Sorgel F., Labisch C. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with burn injuries. *Reviews of Infectious Diseases* 1989; 11 (Suppl. 5), S1 012-3.
72. Lesne-Hulin A., Bourget P., Ravat F., e.a. Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with major burns. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 55: 515-519.
73. Forrest A., Ballow C. H., Nix D. E., Birmingham, M. C., Schentag J. J. Development of a population pharmacokinetic model and optimal sampling strategies for intravenous ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993; 37: 1065-72.
74. Ristuccia A.M., Gayle W.E., Wasserman A.J. et al. Penetration of gentamicin into burn wounds. *J.Trauma* 1982; 22: 944-949.
75. Polk R.E., Mayhall C.G., Smith J et al. Gentamicin and tobramycin penetration into burn eschar. Pharmacokinetics and microbiological effects. *Arch.Surgery* 1983; 118: 295-302.
76. Satoh M., Hachiya S., Takuma K. et al. Prominent effects of a novel antipseudomonal cephalosporin, In: Abstract Book of 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy, 1994, p. 242.
77. Sawada Y., Ohkubo T., Kudo M., Sugawara K. Concentration Of Orally Administered Antimicrobial Agent In Burn Scar Tissue, Granulation Tissue, Normal Skin And Serum. *Burns* 1993; 19: 529-30.
78. Haburchak D.R., Pruitt B.A. Use of systemic antibiotics in the burned patients. *Surg.Clin.North Am.* 1978; 58 (6): 1119 - 1131.
79. Steer J.A., Papini R.P., Wilson A.P., McGruther D.A., Parkhouse N. Teicoplanin versus flucloxacillin in the treatment of infection following burns. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39(3):383-92.
80. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии . Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. – Москва, Боргес, 2002. – 383с.
81. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Рук-во для врачей – М.: Боргес, 2002. – 436 с.
82. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy / Thirty-third edition. Ed by O. Gilbert, M. Sande. – Antimicrob Therapy Inc. – 2003. – ISBN 1-930808-08-9.

83. Walton M.A., Villarreal C., Herndon D.N., Hegggers J.P. The use of aztreonam as an alternate therapy for multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Burns*. 1997;23(3):225-7.
84. Gang R.K., Sanyal S.C., Mokaddas E., Lari A.R. Rifampicin as an adjunct to vancomycin therapy in MRSA septicaemia in burns. *Burns*. 1999;25(7):640-4.
85. Sheridan R.L., Weber J.M., Pasternack M.S., Tompkins R.G. Antibiotic prophylaxis for group A streptococcal burn wound infection is not necessary. *J Trauma*. 2001;51(2):352-5.
86. Ugburo A.O., Atoyebi O.A., Oyeneyin J.O., Sowemimo G.O. An evaluation of the role of systemic antibiotic prophylaxis in the control of burn wound infection at the Lagos University Teaching Hospital. *Burns*. 2004; 30(1): 43-8.
87. Pruitt B.A., McManus A.T., Kim S.H. Burn wound infections: current status. *World J Surg* 1998; 22(2): 135-45.
88. Sasaki T.M., Welch, G.W., Herndon, D.N., Kaplan, J.Z., Lindberg, R.B., Pruitt, B.A., Jr. Burn wound manipulation-induced bacteremia. *J. Trauma* 1979; 19: 46, .
89. Mazingo D.W., McManus A.T., Kim S.H., Pruitt B.A., Jr.: The incidence of bacteremia following burn wound manipulation in the early post-burn period. *J. Trauma* 1997; 42:1006.
90. Magliacani G., Stella M., Calcagni M. Antimicrobial therapy problems in burn patients. *Ann. Medit. Burns Club* 1994; 7(2): 332-6.
91. Rodgers G.L., Fisher M.C., Lo A., Cresswell A., Long S.S. Study of antibiotic prophylaxis during burn wound debridement in children. *J Burn Care Rehabil*. 1997; 18(4): 342-6.
92. Barret J.P., Jeschke M.G., Herndon D.N. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients. *Burns*. 2001; 27(5): 439-45.
93. Nathens A.B., Marshall J.C. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg*. 1999; 134(2): 170-6.