

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.036.8+616–001.17

Обзор

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОЖОГОВУЮ ТРАВМУ (ОБЗОР)

А.Л. Барсук — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **Л.В. Ловцова** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, доцент, доктор медицинских наук; **Е.С. Некаева** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, заведующий приёмно-консультативным отделением университетской клиники, врач-терапевт, врач клинический фармаколог; **Ю.А. Сорокина** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, кандидат биологических наук.

CURRENT STATE AND PROSPECTS OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN PATIENTS AFTER BURN INJURY (REVIEW)

A.L. Barsuk — Privolzhsky Research Medical University, Assistant Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, PhD; **L.V. Lovtsova** — Privolzhsky Research Medical University, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Assistant Professor, DSc; **E.S. Nekaeva** — Privolzhsky Research Medical University, Head of Reception and Consultative Department of Clinical Hospital, General Practitioner, Clinical Pharmacologist; **Yu.A. Sorokina** — Privolzhsky Research Medical University, Assistant Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, PhD.

Дата поступления — 15.01.2019 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2019 г.

Барсук А.Л., Ловцова Л.В., Некаева Е.С., Сорокина Ю.А. Современное состояние и перспективы антибиотико-профилактики у пациентов, перенесших ожоговую травму (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (1): 108–113.

Обзор посвящен антибиотикопротекции инфекционных осложнений при ожогах. Тяжелая ожоговая травма часто заканчивается летальным исходом. Как правило, причиной смерти таких пациентов являются инфекционные осложнения. Системная антибиотикопротекция фактически применяется в практической медицине, но не рекомендована в проекте Российских рекомендаций, а также в национальных и международных клинических рекомендациях по лечению пациентов, пострадавших от ожогов. Принципы такой профилактики не разработаны. Данные исследований эффективности системной антибиотикопротекции у ожоговых пациентов противоречивы. Некоторые авторы подтверждают рациональность ее проведения в определенных ситуациях, в частности при тяжелых ожогах у лиц, находящихся на искусственной вентиляции легких, о чем свидетельствует статистически значимое снижение летальности и частоты развития пневмоний. Кроме того, имеются данные об эффективности периоперационной антибиотикопротекции при некоторых хирургических вмешательствах, связанных с ожоговой травмой, а также об эффективности сочетанного применения системной антибиотикопротекции и деконтаминации кишечника у данной категории пациентов. В настоящее время разрабатываются и другие фармакологические подходы к снижению частоты инфекционных осложнений при ожогах, в частности с помощью статинов и пробиотиков. Еще один возможный подход к предотвращению тяжелых инфекций у пациентов с ожоговой травмой — разработка и внедрение методик ранней диагностики и лечения инфекционных осложнений.

Ключевые слова: ожоги, летальность, инфекционные осложнения, антибиотикопротекция.

Barsuk AL, Lovtsova LV, Nekaeva ES, Sorokina YuA. Current state and prospects of antibiotic prophylaxis in patients after burn injury (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019; 15 (1): 108–113.

The review is devoted to antibiotic prophylaxis of infectious complications in burns. Severe burn injury often results in death. Infectious complications are the most common cause of mortality in these patients. Systemic antibiotic prophylaxis is actively used in practical medicine, but is not recommended by national and international clinical guidelines for the treatment of patients affected by burns. The principles of such prevention have not been developed yet. The data of studies of systemic antibiotic prophylaxis are inconsistent. A number of studies confirm the rationality of use of systemic antibiotic prophylaxis in persons on artificial ventilation with severe burns. This approach has been reported to reduce mortality and incidences of pneumonia significantly. There are evidences of perioperative antibiotic prophylaxis effectiveness in some surgical procedures associated with burn injury. Studies also demonstrate antibiotic prophylaxis and intestine decontamination combination effectiveness in preventing from complications in burn patients. Besides antibiotic prophylaxis, other pharmacological approaches currently are being developed in order to reduce the incidence of infectious complications in burns. Preclinical studies have shown the effectiveness of statins and topical probiotics in the prevention of burn sepsis in the experiment. The development and implication of early diagnostic methods for infectious complications is one another possible way to prevent severe infections in patients with burn injury.

Key words: burns, mortality, infectious complications, antibiotic prophylaxis.

Ожоги представляют глобальную проблему в области здравоохранения: в год в мире более 10 млн человек обращаются за медицинской помощью по поводу ожоговой травмы и примерно 180 тыс. из них погибают [1]. В России в 2015 г. зарегистрировано около 278200 обращений по поводу термических и химических ожогов, или 190 случаев на 100 тыс. населения. Необходимо отметить, что на долю термических ожогов приходится до 95,0% [2, 3]. Общая госпитальная летальность от ожоговой травмы в России составила 8,7%, а у пациентов с площадью поражения 50% и более она достигла 68,5%. При ожогах меньшей площади летальность также была высокой: при поражении 20,0–29,0% площади поверхности тела — 15,6%, 30,0–39,0% площади поверхности тела — 20,0%, 40,0–49,0% площади поверхности тела — 32,8% [4].

Инфекция (сепсис, пневмония, раневая инфекция) является основной причиной смерти ожоговых больных, исключая пациентов, умерших в ранние сроки от ожогового шока и токсемии. Стадия ожоговой септикотоксемии развивается, как правило, через 7–14 суток от начала заболевания и является одной из фаз ожоговой болезни [5–8]. В отечественном исследовании показано, что колонизация микроорганизмами подструпного пространства при глубоких ожогах развивается обычно на 11–12-е сутки после термической травмы [9].

Закономерно возникает вопрос о профилактической антимикробной терапии в ранние сроки ожоговой болезни еще до начала развития инфекционных осложнений. Возможно, такая тактика позволит уменьшить проявления или даже предотвратить развитие стадии септикотоксемии и существенно снизить летальность при тяжелой ожоговой травме? Однако различные рекомендации по ведению пациентов с ожогами не поддерживают эту гипотезу. Так, в рекомендациях Европейской ассоциации ожогов (European Burns Association (EBA)) указано: «The use of prophylactic systemic antibiotics is not supported by evidence» (Нет доказательств, поддерживающих пользу эффективности системной антибиотикопрофилактики) [10]. В рекомендациях Международной ассоциации ожоговой травмы (International Society for Burn Injury (ISBI)) также отмечено: «Avoid the use of prophylactic systemic antibiotics for acute burns» (Избегайте использования системной антибиотикопрофилактики при острой ожоговой травме) [11]. В национальных рекомендациях Немецкого общества ожоговой медицины (Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGv)) утверждается: «Diese typische Kolonialisierung der Wunden, kann durch eine systemische Antibiotikaprophylaxe nicht verhindert werden» (Системная антибиотикопрофилактика не может предотвратить обычную колонизацию ран) [12]. Американская ожоговая ассоциация (American Burn Association (ABA)) провозглашает: «Topical antimicrobial and prophylactic antibiotic therapy not useful» (Топическая и профилактическая антибиотикотерапия не используется) [13].

В Российской Федерации в настоящее время существует лишь проект Национальных клинических рекомендаций по лечению ожогов, утвержденный на V Съезде комбустиологов России 2 ноября 2017 г. Этот проект имеется в открытом доступе, и он также не поддерживает профилактическое применение

антибиотиков при ожогах: «Не рекомендуется профилактическое назначение системных антибиотиков, в том числе при ингаляционной травме, кроме случаев проведения у обожженных пациентов хирургических вмешательств (хирургическая некрэктомия, иссечение грануляций, обширная аутодерматопластика и т.д.)» [14]. Таким образом, в проекте отечественных рекомендаций не исключается применение в комбустиологии периоперационной антибиотикопрофилактики, связанной с оперативными вмешательствами, которые, по современным представлениям, надо проводить как можно раньше — на 3–5-е сутки после ожоговой травмы до активной колонизации ожогового струпа. По-видимому, такая постановка вопроса связана с тем, что периоперационная антибиотикопрофилактика — золотой стандарт современной хирургии и оперативные вмешательства у ожоговых пациентов — не исключение [9]. Некоторые авторы, однако, считают проведение периоперационной антибиотикопрофилактики целесообразным лишь у пациентов с обширными ожогами (40% от площади поверхности тела и более) [15].

Как свидетельствуют данные литературы, рутинную антибиотикопрофилактику проводят многие врачи, как в развитых, так и в развивающихся странах [16–19]. При этом принципы такой профилактики не разработаны [20].

Вместе с тем существует и противоположная практика. Так, европейские рекомендации EBA ссылаются на данные исследования, которое опровергает эффективность системной антибиотикопрофилактики при ожоговой болезни. В этом исследовании выявлено отрицательное воздействие системной антибиотикопрофилактики на процесс инфицирования ожогов. Всего в это проспективное исследование был включен 61 пациент с обширными ожогами. Пациенты были разделены на три группы. Первая группа (21 человек) в качестве антибиотикопрофилактики получала комбинацию антибиотиков ампициллин+клоксациллин, вторая (20 человек) принимала гентамицин+эритромицин, третья (контрольная, 20 человек) не получала профилактическую системную антибиотикотерапию. В первых двух группах профилактику начинали не позднее 6 часов после поступления в стационар. Результаты исследования показали, что антибиотикотерапия существенно не замедлила контаминацию ожоговых поверхностей микроорганизмами и клиническую манифестацию раневой инфекции. Во всех группах основным возбудителем раневой инфекции оказался *Staphylococcus aureus*, а также *Pseudomonas aeruginosa*, причем частота инфицированности синегнойной палочкой оказалась значимо выше в группах пациентов, получавших антибиотикотерапию, по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы [21].

Необходимо отметить, что используемые в данном исследовании комбинации антимикробных средств не являются современными и рациональными ни по отношению к золотистому стафилококку (особенно к метициллинрезистентному золотистому стафилококку (MRSA)), ни по отношению к синегнойной палочке.

Особый интерес представляет анализ данных литературы, касающийся профилактического применения антибиотиков при ожоговой болезни в развивающихся странах, поскольку доказано, что смертность от ожогов зависит от социально-экономического положения населения страны, уровня гигиены и состояния здравоохранения в целом. В развиваю-

Ответственный автор — Барсук Александр Львович
Тел.: +7 (910) 1311605
E-mail: bar-suk@yandex.ru

щихся странах частота термической травмы существенно выше, чем в развитых [22, 23]. В качестве иллюстрации можно представить такой пример: по официальной статистике относительный показатель смертности от ожогов в Непале выше, чем в Великобритании, в 17 раз [24]. Возможно, именно в развивающихся странах антибиотикопрофилактика при ожоговой травме особенно актуальна.

Однако при анализе данных литературы, посвященных изучению эффективности антибиотикопрофилактики при ожоговой болезни, обращает на себя внимание низкое качество исследований в этих странах. Так, в систематическом обзоре, изучавшем эффективность антибиотикопрофилактики у ожоговых больных в развивающихся странах за период с 1957 по 2014 г. представлено 48 опубликованных результатов исследований по выбранной теме. В 25 из этих работ отсутствовала группа сравнения, в девяти изучали лишь влияние профилактики на резистентность микроорганизмов, в семи — эффект деконтаминации кишечника у ожоговых пациентов. Из анализа исключили также одно исследование на животных и три исследования по изучению эффективности антибиотикопрофилактики у ожоговых пациентов в развитых странах. Таким образом, выбрано три исследования, в которых не продемонстрирована эффективность профилактической антибиотикотерапии у ожоговых пациентов, при этом авторы обзора отметили существенные методологические недостатки в описании и, возможно, в проведении этих исследований [25].

Еще один фактор, помимо уровня развития страны, может оказаться существенным при решении вопроса о необходимости проведения профилактической системной антибиотикотерапии при ожоговой болезни — тяжесть ожогов. В систематическом обзоре [26] проанализированы результаты исследований системной антибиотикопрофилактики ожоговой травмы, опубликованные с 1966 по 2016 г. Было отобрано 13 контролируемых исследований: 6 исследований антибиотикопрофилактики при нетяжелых ожогах и 7 при тяжелых (тяжелыми авторы считали ожоги площадью более 20% поверхности тела). Исследования эффективности антибиотикопрофилактики при ожоговом поражении менее 20% от поверхности тела не продемонстрировали какого-либо преимущества этого метода по сравнению с группой контроля. При обширных ожогах (площадь поражения более 20%) доказана эффективность антибиотикопрофилактики у интубированных пациентов. Периоперационная антибиотикопрофилактика при хирургической некрэктомии также оказалась неэффективной, но при дерматопластике с использованием метода расщепленного кожного лоскута антибиотикопрофилактика продемонстрировала эффективность. Следовательно, степень тяжести ожогов может иметь значение при решении вопроса о целесообразности профилактического применения антибиотиков, однако только у некоторых категорий ожоговых пациентов — интубированных, при определенных видах хирургических вмешательств. Этот факт подтверждается и другими данными, в частности Кокрановским обзором, в который были включены 7 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований профилактического воздействия системной антибиотикотерапии при термическом повреждении, из них 4 — периоперационной профилактики. Данные, подтверждающие эффективность системной антибактериальной профилактики при ожогах: триметоприм/сульфаметоксазол значительно снизил риск развития пневмонии, вы-

званной MRSA, у ожоговых пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), по сравнению с группой плацебо. Курс терапии начинали на 4–6-е сутки после ожоговой травмы, длительность курса составила 10 суток. Вместе с тем на частоту сепсиса антибиотикопрофилактика не повлияла [27].

Эффективность системной антибиотикопрофилактики у пациентов с тяжелыми ожогами, находящихся на ИВЛ, подтверждена и результатами крупного ретроспективного исследования, проведенного в Японии и опубликованного в 2016 г. В исследование включено 2893 истории болезни из 3470 госпитализированных по поводу ожоговой травмы с июля 2010 г. по март 2013 г. Выбранные случаи были разделены на те, в которых пациенты получали ИВЛ (692 пациента), и те, в которых ИВЛ не проводилась (2201 человек). Кроме того, пациентов разделили на получавших системную антибиотикотерапию и на не получавших ее (1013 и 1880 пациентов соответственно). Среди пациентов, находящихся на ИВЛ, системную антибиотикопрофилактику получили 412 человек (60%) из тех, кому ИВЛ не применяли, — 601 пациент (только 27,3%). Основными препаратами, применяемыми для антибиотикопрофилактики, были: цефалоспорины I поколения или ингибиторозащищенные пенициллины, а именно ампициллин/сульбактам. В среднем продолжительность курса антибиотикопрофилактики составила 7 суток. Для сравнения выбрали пациентов, не получавших системную антибиотикопрофилактику, но с близкими биологическими характеристиками (возраст, пол), сравнимыми по тяжести ожоговой травмы и используемой терапии: из группы ИВЛ были выбраны 232 пациента, из группы без ИВЛ — 526. Оценивали летальность в течение первых 28 суток после развития термического повреждения. Показано, что у пациентов, находящихся на ИВЛ, антибиотикопрофилактика снижала риск смерти, тогда как у пациентов без ИВЛ снижение риска не произошло. При этом регрессионный анализ не продемонстрировал различие в эффективности профилактики с помощью цефалоспоринов I поколения и ампициллина/сульбактама [18].

В систематическом обзоре с элементами метаанализа, опубликованном в Британском медицинском журнале за 2010 г., авторы рассматривали рандомизированные исследования антибиотикопрофилактики ожоговой травмы с 1968 по 2008 г. Всего в обзор включено 17 исследований, и большинство из них касалось пациентов с ожогами более 20,0% поверхности тела. Антибиотикопрофилактику начинали применять на 4–14-е сутки госпитализации. В исследованиях рассматривалась системная профилактика цефотаксимом, триметопримом/сульфаметоксазолом, пенициллином, полимиксином В, а также комбинацией с пероральными препаратами, такими как неомидин, эритромицин и нистатин. Общая смертность среди всех участников исследований, входящих в обзор, оказалась 17%, тогда как общая смертность в контрольных группах, в которых пациенты не получали антибиотикопрофилактику, достигла 25,0%. Таким образом, системная антибиотикопрофилактика привела к значимому снижению смертности от всех причин. В наибольшей степени снижался риск развития пневмоний, а при периоперационной профилактике — развития раневой инфекции. Колонизация ран и развитие раневой инфекции, связанной с *Staphylococcus aureus*, были значимо уменьшены с помощью антистафилококковых антибиотиков, однако в трех исследованиях отмечен рост резистент-

ности стафилококка в течение профилактического курса к гентамицину. Вместе с тем авторы обзора отметили низкое качество рандомизации (квазирандомизация) либо полное отсутствие информации о методах рандомизации, применяемых в исследованиях. Обнаружены и другие методические проблемы практически во всех изучаемых исследованиях [15].

Сотрудники Владивостокского государственного медицинского университета продемонстрировали на базе Приморского краевого ожогового отделения дифференцированный подход к назначению антибиотикопрофилактики у пациентов с тяжелыми ожогами. Авторами разработаны прогностические признаки, на основании которых определяли тактику ведения пациента. При выявлении до пяти прогностических признаков (которые, к сожалению, не указаны в статье) с первого дня поступления в стационар применялась двухэтапная терапия (вначале эмпирическое назначение антимикробных препаратов, после результатов бактериологического исследования — коррекция назначенной антимикробной терапии), при выявлении шести и более признаков сразу назначали антибиотики резерва. По данным авторов, по сравнению с ранее использованной схемой стандартной терапии без антибиотикопрофилактики такой алгоритм позволил снизить частоту гнойно-воспалительных осложнений у ожоговых больных в 1,5–2 раза, причем наиболее заметно в группе пациентов с тяжелыми ожогами (индекс Франка более 60 единиц) [16].

Существуют и другие стратегии профилактики инфекционных осложнений ожоговой болезни, не связанные с системной антибиотикотерапией, в частности нанесение на ожоговую поверхность антимикробных препаратов для наружного применения и местных антисептиков. Прежде всего такая профилактика актуальна в терапии нетяжелых ожогов, не требующих госпитализации пострадавшего [28]. Систематические обзоры не выявили эффективность топической терапии в предотвращении инфекционных осложнений и в периоперационной профилактике у ожоговых больных [15, 27]. Впрочем, во многих исследованиях сравнивали профилактическую эффективность сульфадиазина серебра и современных синтетических «заменителей кожи». При таком сравнении обработка топическим антимикробным агентом даже увеличивала время пребывания в стационаре, да и инфекционные осложнения встречались чаще. Кроме того, эти материалы весьма дороги и практически не доступны во многих странах [29, 30].

Еще один возможный способ профилактики бактериальных осложнений при ожоговой травме — деконтаминация кишечника, так как такая травма создает условия для внекишечной транслокации кишечных бактерий и/или бактериальных токсинов, что доказано экспериментальными и клиническими исследованиями [31, 32]. При этом не следует забывать: антибиотикотерапия также может способствовать внекишечной транслокации условно-патогенной микрофлоры кишечника за счет подавления бактерио-корменсало [33, 34]. Источником инфекции может служить и флора ротоглотки ожогового больного: почти во всех случаях ранняя пневмония у пациентов с тяжелыми ожогами, находящихся на ИВЛ, связана с микрофлорой носоглотки [35]. В ряде исследований продемонстрировано, что деконтаминация кишечника может существенно снизить риск развития пневмонии и сепсиса у пациентов с тяжелыми ожо-

гами и значимо увеличить их выживаемость. Так, в одном ретроспективном исследовании смертность больных с ожогами более 30,0% кожи после применения деконтаминации кишечника (33 человека) составила 7,0%, а без деконтаминации (31 пациент) 23,0%, уровень заболеваемости пневмонией составил 7,0 и 27,0%, а сепсиса 3,0 и 24,0% соответственно. У пациентов, получивших курс деконтаминации, частота колонизации ожоговой поверхности представителями рода *Pseudomonas* составила 29,0%; у пациентов, не получавших деконтаминационную терапию, 61,0%; частота выявления в ожоговых ранах представителей семейства *Enterobacteriaceae* также была существенно ниже после деконтаминации: 10,0 и 73,0% соответственно [36]. Необходимость деконтаминации кишечника доказана также в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, в которое были включены 107 пациентов с ожогами площадью более 20,0% от поверхности тела (53 в группе деконтаминации и 54 в группе плацебо). Как показали результаты исследования, деконтаминация существенно снизила частоту пневмоний у пациентов, находящихся на ИВЛ: 17 случаев пневмонии на 1000 дней ИВЛ в группе деконтаминации и 30,8 случая в группе плацебо, а также общую смертность: 9,4 против 27,8% соответственно [37].

Эффективность деконтаминации кишечника доказана также в 9-летнем проспективном исследовании, в которое были включены 777 пациентов с ожогами, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии. Группу сравнения (401 человек) составили пациенты, проходившие лечение до введения селективной деконтаминации ванкомицином, а в основную группу вошли больные (375 человек), которые попали в отделение после введения деконтаминации пероральным ванкомицином. Результаты исследования свидетельствуют о существенном снижении уровня инфицированности MRSA в случае проведения деконтаминации кишечника: до контаминации указанный возбудитель выделили с ожоговых поверхностей 115 пациентов, после начала деконтаминации — только у 25! Частота выделения MRSA из крови и трахеального аспирата у ожоговых пациентов также существенно снизилась. Авторы отмечают, что в процессе наблюдения не выявлены штаммы MRSA с формирующейся резистентностью к гликопептидам [38].

Следует отметить, что некоторые авторы высказывают опасения по поводу того, что санация ротоглотки и деконтаминация кишечника антибактериальными препаратами для местной терапии может привести к формированию резистентности микроорганизмов, которые вызывают инфекционные осложнения при ожоговой болезни. В систематический обзор и метаанализ влияния деконтаминации кишечника и ротоглотки на резистентность микроорганизмов к антимикробным агентам у ожоговых больных включили 35 исследований с выявлением чувствительности микроорганизмов к основным антимикробным агентам в процессе терапии. В этих исследованиях в качестве пероральных агентов, используемых для деконтаминации, применяли амфотерицин В, тобрамицин, полимиксины Е и В, гентамицин, ванкомицин, неомицин, нистатин, нетилмицин в монотерапии и в различных комбинациях друг с другом. Формирование резистентности ни в одном исследовании отмечено не было [39].

Однако не все исследования подтверждают эффективность применения одной лишь деконтами-

нации кишечника в профилактике инфекционных осложнений у ожоговых больных. Так, с помощью метаанализа показано, что при термической травме профилактическая эффективность отмечается только у комбинированных режимов, сочетающих деконтаминацию кишечника неабсорбирующимися антибиотиками и системную антибиотикотерапию. Одна деконтаминация кишечника оказалась неэффективна и при ожоговой болезни, и в периоперационной профилактике у ожоговых больных [15]. В Кокрановском обзоре, опубликованном в 2013 г., рассматривались результаты двух рандомизированных исследований, включавших всего 140 пациентов, в которых оценивали профилактический эффект деконтаминации кишечника при ожоговой болезни. Оба исследования не продемонстрировали эффективность этого метода по снижению риска развития инфекционных осложнений у ожоговых больных. Вместе с тем сочетание деконтаминации и системного цефотаксима позволило уменьшить частоту колонизации патогенной микрофлорой (MRSA) ожоговых ран [27].

Существуют перспективные методы, направленные на профилактику инфекционных осложнений ожоговой травмы, которые только начали изучать. Так, в одном экспериментальном исследовании на модели ожоговой раны показано, что пробиотические микроорганизмы (*Lactobacillus plantarum*) при топическом применении предотвращают колонизацию ожога *Pseudomonas aeruginosa*. У мышей, которым инокулировали на поверхность ожога синегнойную палочку, быстро развился сепсис, и более 90,0% их погибло в течение 40 часов после заражения. Если на ожоговую рану наносили смесь лактобацилл и синегнойной палочки, то смертность составила всего 10,0%. Кроме того, пробиотик эффективно подавлял стимулированную инфекцией продукцию фактора некроза опухоли- α , а также интерлейкинов 6 и 10 в печени подопытных животных [40].

В качестве лекарственных средств, которые могут защитить от септических осложнений при ожоговой травме, рассматриваются и статины. Так, в экспериментальном исследовании симвастатин снизил смертность мышей на модели ожогового сепсиса. Эффект оказался дозозависимым. По-видимому, эффективность статинов при ожоговой травме связана с их противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами [41, 42].

В предотвращении развития опасных инфекционных осложнений у пациентов с тяжелой термической травмой может помочь определение ранних симптомов их развития с целью своевременного начала антимикробной терапии. Но у данного подхода имеется и существенный недостаток: обширная ожоговая травма сама по себе индуцирует системную воспалительную реакцию с выбросом в кровь различных медиаторов воспаления, и на этом фоне выявить начало развития инфекционных осложнений, включая сепсис, на самом раннем этапе сложно. К признакам развивающегося сепсиса у ожоговых пациентов относятся: тахикардия (110 ударов в минуту и более), тахипноэ (частота дыхательных движений более 25 в минуту), гипотония (систолическое артериальное давление 100 мм рт.ст и ниже), гипертермия (температура 39°C и выше), неспособность усваивать энтеральное питание, тромбоцитопения ($<100 \times 10^3$ /мкл), высокие уровни прокальцитонина, пресепсина, С-реактивного белка и фибриногена. У таких пациентов чаще развивается гипоксия, и их приходится интубировать и создавать во вдыхаемом воздухе пар-

циальное давление кислорода (FiO_2) 25,0% и выше. Создаются различные методики, позволяющие выжить развитие сепсиса у пострадавших от термической травмы в самом начале его развития [43–48].

Заключение. Таким образом, данные исследований свидетельствуют о том, что при решении вопроса о целесообразности профилактического применения антибиотиков у ожоговых пациентов необходимо учитывать уровень социально-экономического положения населения, тяжесть ожоговой травмы (площадь и глубину ожога), а также применение некоторых видов вмешательств при ожоговой болезни (ИВЛ, применение методики расщепленного кожного лоскута). Имеются доказательства эффективности системной антибиотикопрофилактики (триметопримол/сульфаметоксазолом, цефалоспорины I поколения, а также ингибиторозащитными аминокпенициллинами, в частности ампициллином/сульбактамом) в снижении риска смерти у пациентов с тяжелыми ожогами, находящимися на ИВЛ. Существующая практика системной антибиотикопрофилактики у ожоговых пациентов предусматривает начало ее на 4–6-е сутки после термической травмы, средняя продолжительность курса 7–10 суток.

Перспективными направлениями профилактики инфекционных осложнений у ожоговых пациентов являются: деконтаминация кишечника неабсорбируемыми антимикробными препаратами в сочетании с системной антибиотикотерапией, применение статинов, топическое использование пробиотиков, а также определение самых первых признаков развития инфекционных осложнений ожоговой болезни с целью раннего начала антимикробной терапии.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи, утверждение рукописи для публикации — А.Л. Барсук, Л.В. Ловцова, Е.С. Некаева, Ю.А. Сорокина.

References (Литература)

1. Kearns RD, Holmes JH, Cairns BA. Burn injury: what's in a name? Labels used for burn injury classification: a review of the data from 2000–2012. *Ann Burns Fire Disasters* 2013; 26 (3): 115–20.
2. Alekseev AA., Lavrov VA. Topical issues of the organization and the state of medical care suffered from burns in the Russian Federation. In: Materials of the II congress of combustologists of Russia (June 2–5, 2008). Moscow, 2008; p. 3–4. Russian (Алексеев А.А., Лавров В.А. Актуальные вопросы организации и состояние медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации. В сб.: Материалы II съезда комбустиологов России (2–5 июня 2008 года). М., 2008; с. 3–4).
3. Ageeva LI, Aleksandrova GA, Zajchenko NM, et al. Health care in Russia, 2017. Moscow: Rosstat, 2017; 170 p. Russian (Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. Здравоохранение в России, 2017. М.: Росстат, 2017; 170 с.).
4. Alekseev AA, Tyurnikov Yul. Statistical indicators of burn hospitals of the Russian Federation for 2009. *Combustiology* 2011; (44). URL: <http://www.combustiolog.ru/journal/statisticheskie-pokazateli-raboty-ozhogovy-h-statsionarov-rossijskoj-federatsii-za-2009-god/> (10 November 2018). Russian (Алексеев А.А., Тюрников Ю.И. Статистические показатели ожоговых стационаров Российской Федерации за 2009 год. *Комбустиология* 2011; (44). URL: <http://combustiolog.ru/journal/statisticheskie-pokazateli-raboty-ozhogovy-h-statsionarov-rossijskoj-federatsii-za-2009-god/> (10 ноября 2018 г.).
5. Lakatosh KO. Burn sepsis (Methodical recommendations for doctors). Voronezh, 2017; 9 p. Russian (Лакатош К.О. Ожоговый сепсис (Методические рекомендации для врачей). Воронеж, 2017; 9 с.).
6. Unizhaeva AYu, Martynchik SA. Medico-economic assessment of costs and quality of inpatient care for burn injury. *Social aspects of public health* 2013; 1 (29). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/full/461/30/lang.ru/> (10 November 2018). Russian (Унижаева А.Ю., Мартыч-

чик С. А. Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи при ожоговой травме. Социальные аспекты здоровья населения 2013; 1 (29). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/461/30/lang.ru/> (10 ноября 2018)).

7. Dries DJ, Marini JJ. Management of Critical Burn Injuries: Recent Developments. *Korean Journal of Critical Care Medicine* 2017; (32): 9–21.

8. Zavlin D, Chegireddy V, Boukoulas S, et al. Multi-institutional analysis of independent predictors for burn mortality in the United States. *Burns Trauma* 2018; 22 (6): 24.

9. Alekseev AA, Bobrovnikov AEN, YAKovlev VP, et al. Antibiotic prophylaxis in combustiology as a problem of general surgery. *Surgeon* 2006; (1): 7–11. Russian (Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Яковлев В.П. и др. Антибиотикопрофилактика в комбустиологии как проблема общей хирургии. *Хирург* 2006; (1): 7–11).

10. EBA. European Practice Guidelines for Burn Care, 2015. URL: <http://euroburn.org/wp-content/uploads/2016/04/EBA-Guidelines-Version-3-2015.pdf> (30 November 2018).

11. ISBI Practice Guidelines for Burns Care. *Burns* 2016; (42): 953–1021.

12. Leitlinie «Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen» — S2k-AWMF-Registernummer: 044–0012018; (1): 32.

13. Paprottka FJ, Krezdorn N, Young K, et al. German, European or American burn guidelines — Is one superior to another? *Ann Burns Fire Disasters* 2016; 29 (1): 30–6.

14. Thermal and chemical burns. Sun burns. Burns to the respiratory tract: Clinical guidelines. Moscow, 2017; 118 p. Russian (Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей: Клинические рекомендации. М., 2017; 118 с.).

15. Avni T, Levcovich A, Ad-El DD, et al. Prophylactic antibiotics for burn patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; (340): 241.

16. Polezhaev AA, Gorsheev AN, Obydennikova TN, et al. Antibiotic prophylaxis of the inflammatory complications at patients with severe burn trauma. *Pacific Medical Journal*. 2006; 1 (23): 57–61. Russian (Полежаев А.А., Горшеев А.Н., Обыденникова Т.Н. и др. Антибиотикопрофилактика гнойно-воспалительных осложнений у больных с тяжелой ожоговой травмой. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2006; 1 (23): 57–61).

17. Stewart BT, Gyedu A, Agbenorku P, et al. Routine systemic antibiotic prophylaxis for burn injuries in developing countries: A best evidence topic (BET). *Int J Surg* 2015; (21): 168–72.

18. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Prophylactic antibiotics may improve outcome in patients with severe burns requiring mechanical ventilation: propensity score analysis of a Japanese nationwide database. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (1): 60–6.

19. Yeong EK, O'Boyle CP, Huang HF, et al. Response of a local hospital to a burn disaster: Contributory factors leading to zero mortality outcomes. *Burns* 2018; 44 (5): 1083–90.

20. Hardwicke J. The influence of outcomes on the provision and practice of burn care. *Burns* 2016; (42): 307–15.

21. Ugburo AO, Atoyebi AO, Oyeneyin JO, et al. 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.

22. Mamady K, Yao H, Zhang X, et al. The injury mortality burden in Guinea. *BMC Public Health* 2012; (12): 733.

23. Biswas A, Rahman F, Maitz P, et al. An evaluation of Emergency Management of Severe Burn (EMSB) course in Bangladesh: a strategic direction. *Burns Trauma* 2017; (5): 12.

24. Wilson E. Emergency management of severe burns. *Journal of Paramedic Practice* 2012; 4 (2): 114–5.

25. Stewart BT, Gyedu A, Agbenorku P, et al. Routine systemic antibiotic prophylaxis for burn injuries in developing countries: A best evidence topic (BET). *Int J Surg* 2015; (21): 168–72.

26. Ramos G, Cornistein W, Cerino GT et al. Systemic antimicrobial prophylaxis in burn patients: systematic review. *J Hosp Infect* 2017; 97 (2): 105–14.

27. Barajas-Nava LA, Lopez-Alcalde J, Roque i Figuls M, et al. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD008738.

28. Lloyd EC, Rodgers BC, Michener M, et al. Outpatient burns: prevention and care. *Am Fam Physician* 2012; 85 (1): 25–32.

29. Esteban-Vives R, Young MT, Ziembicki J, et al. Effects of wound dressings on cultured primary keratinocytes. *Burns* 2016; 42 (1): 81–90.

30. Mohammadi AA. Caveats do not constitute contraindications for early excision and grafting of deep burns in a well equipped burn center. *Burns* 2018; (44): 230–9.

31. Earley ZM, Akhtar S, Green SJ, et al. Burn Injury Alters the Intestinal Microbiome and Increases Gut Permeability and Bacterial Translocation. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0129996.

32. Hammer AM, Morris NL, Earley ZM, et al. The First Line of Defense: The Effects of Alcohol on Post-Burn Intestinal Barrier, Immune Cells, and Microbiome. *Alcohol Res* 2015; 37 (2): 209–22.

33. Chen LW, Chen PH, Fung CP, et al. Dead bacteria reverse antibiotic-induced host defense impairment in burns. *J Am Coll Surg* 2014; 219 (4): 606–19.

34. Chen LW, Chang WJ, Chen PH, et al. Commensal microflora induce host defense and decrease bacterial translocation in burn mice through toll-like receptor 4. *J Biomed Sci* 2010; (17): 48.

35. Hidalgo F, Mas D, Rubioa M, et al. Infections in critically ill burn patients. *Med Intensiva* 2016; 40 (3): 178–84.

36. Mackie DP, van Hertum WA, Schumburg T, et al. Prevention of infection in burns: preliminary experience with selective decontamination of the digestive tract in patients with extensive injuries. *J Trauma* 1992; (32): 570–5.

37. Cal MA de la, Cerda E, Garcia-Hierro P, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg* 2005; (241): 424–30.

38. Cerda E, Abella A, Cal MA de la, et al. Enteral vancomycin controls methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endemicity in an intensive care burn unit: a 9 year prospective study. *Ann Surg* 2007; (245): 397–407.

39. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al. DICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13 (4): 328–41.

40. Argenta A, Satish L, Gallo P, et al. Local Application of Probiotic Bacteria Prophylaxes against Sepsis and Death Resulting from Burn Wound Infection. *PLoS One* 2016; 11 (10): e0165294.

41. Beffa DC, Fischman AJ, Fagan SP, et al. Simvastatin treatment improves survival in a murine model of burn sepsis: Role of interleukin 6. *Burns* 2011; 37 (2): 222–6.

42. Schmauss D, Rezaeian F, Finck T, et al. Treatment of secondary burn wound progression in contact burns—a systematic review of experimental approaches. *J Burn Care Res* 2015; 36 (3): 176–89.

43. Budkevich LI, Lekmanov AU, Soshkina, VV. Role of procalcitonin test in the early diagnosis of sepsis in children with extensive burns. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2011; (6): 107–13. Russian (Будкевич Л.И., Лекманов А.У., Сошкина В.В. Роль прокальцитонинового теста в ранней диагностике сепсиса у детей с обширными ожогами. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2011; (6): 107–13.)

44. Balgin VA, Rudnov VA, Savitskiy AA, et al. Risk factors for the development and prognosis of sepsis in patients with burn injury. *Reanimatologicheskaya pomoshh* 2013; 10 (5): 21–6. Russian (Балгин В.А., Руднов В.А., Савитский А.А. и др. Факторы риска развития и прогноза сепсиса у пациентов с ожоговой травмой. *Реаниматологическая помощь* 2013; 10 (5): 21–6.)

45. Zhilinskiy EV. Prognosis of sepsis in severe burn patients. *Polytrauma* 2017; (2): 50–6. Russian (Жилинский Е.В. Прогнозирование сепсиса при ожоговой болезни. *Политравма* 2017; (2): 50–6.)

46. Marck RE, Montagne HL, Tuinebreijer WE, et al. Time course of thrombocytes in burn patients and its predictive value for outcome. *Burns* 2013; 39 (4): 714–22.

47. Yizhi P, Jing C, Zhiqiang Y, et al. Diagnostic criteria and treatment protocol for post-burn sepsis. *Critical Care* 2013; 17 (1): 406. DOI: 10.1186/cc11912.

48. Cato LD, Wearn CM, Bishop JRB, et al. Platelet count: A predictor of sepsis and mortality in severe burns. *Burns* 2018; 44 (2): 288–97.