

СЕЛЕКТИВНАЯ ДЕКОНТАМИНАЦИЯ КИШЕЧНИКА КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2020.12.6.10

УДК 616.33–615–036.8+616–001.16–037

Поступила 11.02.2020 г.



А.Л. Барсук, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии¹;

Е.С. Некаева, зав. приемно-консультативным отделением, клинический фармаколог Университетской клиники¹;

Л.В. Ловцова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии¹;

А.Л. Ураков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии²;

ведущий научный сотрудник отдела моделирования и синтеза технологических процессов³

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;

²Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, 281, Ижевск, Удмуртская Республика, 426034;

³Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН, ул. Татьяны Барамзиной, 34, Ижевск, Удмуртская Республика, 426067

Инфекционные осложнения — самая частая причина смерти пациентов с тяжелыми ожогами. К настоящему времени общепринятой методики профилактики таких осложнений при ожоговой травме не существует. Один из возможных вариантов профилактики — селективная деконтаминация кишечника (СДК). Этот метод основан на энтеральном применении неабсорбируемых антимикробных средств. Профилактический эффект СДК заключается в сдерживании транслокации микрофлоры кишечника через слизистые оболочки, поскольку исследования демонстрируют, что эндогенные условно-патогенные микроорганизмы являются частой причиной инфекционных осложнений при различных критических состояниях.

Метод СДК первоначально был разработан в Нидерландах для пациентов, пострадавших от механической травмы. Антимикробные препараты подбирались с учетом высокой активности по отношению к основным эндогенным условно-патогенным микроорганизмам и минимальной — против компонентов нормальной микрофлоры кишечника. В качестве первой схемы СДК было выбрано сочетание полимиксина (В или Е), тобрамицина и амфотерицина В на фоне внутривенного цефотаксима. Впоследствии были предложены и другие схемы, а сфера применения метода была расширена. В частности, его стали применять для профилактики инфекционных осложнений у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

Клинические исследования демонстрируют эффективность некоторых режимов СДК в качестве метода профилактики инфекционных осложнений у пациентов с термической травмой. Сочетание СДК с системной антибиотикопрофилактикой, добавление деконтаминации орофарингеальной зоны повышают эффективность метода. СДК, как правило, хорошо переносится, но отдельные исследования демонстрируют увеличение риска диареи при использовании этого варианта профилактики. Кроме того, СДК, как и любой другой вариант применения антибиотиков, увеличивает риск развития антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: селективная деконтаминация кишечника; инфекционные осложнения ожоговых травм; ожоговая травма.

Как цитировать: Barsuk A.L., Nekaeva E.S., Lovtsova L.V., Urakov A.L. Selective intestinal decontamination as a method for preventing infectious complications (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(6): 86–97, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.6.10>

English

Selective Intestinal Decontamination as a Method for Preventing Infectious Complications (Review)

A.L. Barsuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology¹;

E.S. Nekaeva, Head of Admission and Consultation Department, Clinical Pharmacologist, University Clinic¹;

L.V. Lovtsova, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology¹;

Для контактов: Барсук Александр Львович, e-mail: bar-suk@yandex.ru

A.L. Urakov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology²;
Leading Researcher, Department of Modeling and Synthesis of Technological Processes³

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Udmurt Republic, Russia;

³Udmurt Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 34 Tatyana Baramzinoy St., Izhevsk, 426067, Udmurt Republic, Russia

Infectious complications are the most common cause of death in patients with severe burns. To date, there is no generally accepted method for preventing such complications in burn injury. One of the possible prevention options is selective intestinal decontamination (SID). This method is based on the enteral administration of non-absorbable antimicrobial agents. The preventive effect of SID involves inhibition of intestinal microflora translocation through the mucous membranes, inasmuch as studies demonstrate that endogenous opportunistic microorganisms are a common cause of infectious complications in various critical conditions.

The SID method was originally developed in the Netherlands for patients suffering from mechanical injury. Antimicrobial drugs were selected based on their high activity in relation to the main endogenous opportunistic pathogens and minimal activity against normal intestinal microflora components. The combination of polymyxin (B or E), tobramycin, and amphotericin B with intravenous cefotaxime was chosen as the first SID regimen. Other regimens were proposed afterwards, and the application field of the method was expanded. In particular, it became the method of choice for prevention of infectious complications in patients with severe burn injury.

Clinical studies demonstrate efficacy of some SID regimens for preventing infectious complications in patients with thermal injury. Concomitant administration of SID and systemic preventive antibiotics and addition of oropharyngeal decontamination increases the method efficacy. SID is generally well-tolerated, but some studies show an increased risk of diarrhea with this preventive option. In addition, SID increases the risk of developing antibiotic resistance like any other antibiotic regimens.

Key words: selective intestinal decontamination; infectious complications of burn injuries; burn injury.

Введение

Несмотря на постоянное снижение как частоты встречаемости термической травмы, так и смертности от нее, лечение ожогов остается актуальной медико-социальной проблемой. Они по-прежнему характеризуются относительно высокой летальностью, длительной госпитализацией и высоким уровнем инвалидизации пострадавших [1–5]. В мире от термической травмы и ее последствий в среднем погибает около 180 000 человек ежегодно [6]. Основными факторами летальности являются большая площадь поражения и пожилой возраст пострадавших. Летальные исходы в первые 48 ч после травмы чаще всего обусловлены ожоговым шоком и ингаляционной травмой. В более поздние сроки основной причиной смерти выступают инфекционные осложнения: сепсис, пневмония и др. В целом сепсис является самой распространенной причиной смерти при ожоговой травме [1, 7–9].

Как правило, для профилактики инфекционных осложнений используют антимикробные препараты. Но при ожогах исследования эффективности антибиотикопрофилактики демонстрируют противоречивые результаты, поэтому международные, а также национальные рекомендации по лечению термической травмы не включают данный метод [10–12]. Несмотря на это, исследования различных режимов профилактики инфекционных осложнений антимикробными препаратами продолжаются и наиболее перспективными вариантами такой профилактики являются селективная деконтаминация кишечника (СДК) и деконтаминация орофарингеальной зоны.

Обоснованием их использования служит доказанная транслокация микроорганизмов эндогенной микрофлоры этих локализаций при различных критических состояниях, включая ожоговую травму. Исследования демонстрируют, что именно эндогенная микрофлора часто становится этиологическим фактором микробных осложнений.

Патогенез бактериальной транслокации включает снижение моторики ЖКТ, увеличение проницаемости слизистых оболочек, усиленный бактериальный рост в кишечнике, снижение иммунной реактивности, токсемию. Ингаляционное термическое поражение, длительная интубация и искусственная вентиляция легких также являются важными факторами для развития эндогенной инфекции [13–18].

Разработка метода селективной деконтаминации кишечника

Изначально СДК была разработана главным образом для пациентов не с термической, а с механической травмой. В начале 80-х гг. XX в. Крис Стаутенбек (Chris Stoutenbeek) — реаниматолог университетской клиники города Гронингена (Нидерланды) — заинтересовался проблемой инфекционных осложнений у пациентов, получивших тяжелую механическую травму. Он организовал группу, состоящую из реаниматологов, микробиологов и других специалистов, которая начала анализировать культуры микроорганизмов, выделенных у таких пациентов. Оказалось, что в структуре возбудителей эндогенная флора кишечника и глотки играет ведущую роль. В гронингенской университетской клинике к тому времени

онкологи уже разработали несколько режимов антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений у пациентов с лейкозами. Она заключается в использовании неабсорбируемых антибиотиков, прежде всего неомицина, амфотерицина В, полимиксина в комбинации с препаратом триметоприм + сульфаметоксазол [19, 20].

Группой исследователей, возглавляемых Стаутенбеком, было проведено пилотное неконтролируемое исследование, в котором пациенты с тяжелыми механическими повреждениями (32 человека), больные после кардиохирургических вмешательств (5 человек), пациенты с сепсисом (18 человек), находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) более 5 дней, получали сочетанно полимиксин Е, триметоприм + сульфаметоксазол и амфотерицин В. Кроме того, им обрабатывали ротовую полость раствором хлоргексидина. Однако предшествующее профилактике микробиологическое исследование флоры глотки и кишечника выявило широкую распространенность штаммов — представителей родов *Pseudomonas* и *Acinetobacter*, чувствительных к полимиксинам, но устойчивых к комбинации триметоприм + сульфаметоксазол. В результате эта схема не продемонстрировала высокой профилактической эффективности: почти у четверти пациентов (22%) развилась пневмония. Кроме того, данная схема плохо переносилась пациентами — у нескольких человек развились тромбоцитопения или аллергические реакции. Известно, что комбинация триметоприм + сульфаметоксазол может быть причиной опасных системных реакций, а у тяжелых пациентов риск таких реакций повышен из-за снижения функции почек и непредсказуемой кишечной абсорбции компонентов этого препарата. Триметоприм в терапевтической дозе приводит к снижению экскреции калия, что может спровоцировать гиперкалиемию [21–23].

Стаутенбек с коллегами разработали другой режим деконтаминации. Они оставили полимиксин как неабсорбируемый в кишечнике антибиотик с высокой активностью против большинства бактерий кишечной группы и *Pseudomonas aeruginosa*. Необходимо отметить, что полимиксины не действуют на анаэробную флору — основной компонент нормальной микрофлоры кишечника. Полимиксин Е был рекомендован в дозе 400 мг/сут, полимиксин В — 300 мг/сут. Кроме того, авторы решили сочетать полимиксин с аминокликозидом вследствие недостаточной активности полимиксина по отношению к представителям родов *Proteus*, *Morganella* и *Serratia*. Из группы аминокликозидов были выбраны препараты с высокой активностью против *Pseudomonas aeruginosa*, поскольку второй компонент схемы — полимиксины — инактивируются фекальными ферментами и теряют свою антисинегноидную активность в кале, что приводит к недостаточному воздействию на синегноидную палочку в фекалиях. Комбинация полимиксин + аминокликозид

обусловлена не только синергическим воздействием на синегноидную палочку, но и практическим отсутствием перекрестной резистентности по отношению к этим группам антибиотиков. Выбор проводился из трех антисинегноидных аминокликозидов — гентамицина, тобрамицина и амикацина, при этом учитывалось, что антисинегноидная активность этих препаратов довольно близка, но тобрамицин, которому и было отдано предпочтение, наиболее стабилен в кале и в дозе до 500 мг/сут почти не воздействует на нормальную микрофлору кишечника. Результаты других клинических и экспериментальных исследований [22, 24–28] демонстрируют способность комбинации полимиксин/тобрамицин снижать уровни бактериальных эндотоксинов в кале. Авторы исследования использовали тобрамицин в дозе 320 мг/сут.

Применение антибактериальных средств приводит к усилению роста грибов рода *Candida*, что обусловило необходимость назначения противогрибкового препарата. Были предложены антимикотики полиены в высоких дозах: амфотерицин В в дозе 2 г/сут (4 приема) или нистатин в дозе 848 МЕ/сут (8 приемов). Такие высокие дозы полиенов обусловлены их значимой инактивацией фекальными ферментами и оправданы низкой абсорбцией в ЖКТ [22, 29–31].

Для профилактики стафилококковой инфекции авторами был предложен парентеральный цефотаксим как препарат с высокой антистафилококковой активностью и доказанным минимальным воздействием на нормальную микрофлору ЖКТ. Кроме того, цефотаксим создает высокие концентрации в слюне и желчи. Пероральный или парентеральный ванкомицин решили не использовать, так как метициллинрезистентный золотистый стафилококк (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) в конце 70-х — начале 80-х гг. XX в. встречался еще достаточно редко [22, 26, 32–34].

В итоге схема, применяемая в исследовании, приняла такой вид: полимиксин Е (100 мг) + амфотерицин В (500 мг) + тобрамицин (80 мг) в виде суспензии в объеме 10 мл через назогастральный зонд 4 раза в сутки. Цефотаксим вводили в стандартных дозах (50–100 мг/кг/сут) внутривенно в течение первых 4 дней профилактики [15, 22, 26].

Результаты первого исследования эффективности такой схемы СДК (в дальнейшем в данной статье — стандартная схема СДК) были опубликованы в 1983 г. [35]. В данном исследовании СДК проводили 63 пациентам (основная группа), а группу контроля составили 59 человек без медикаментозной профилактики. Все больные находились в ОРИТ не менее 5 сут. У 48 пациентов группы контроля (81%) развилась инфекция, причем у них были зарегистрированы 94 эпизода. Наиболее часто встречались инфекции нижних дыхательных путей — 35 случаев. Смертность в этой группе составила 5 человек (8%). В основной группе инфекция была зарегистрирована только у 6 пациентов (8%). Все случаи были связаны с развитием пневмо-

нии, а анализ их выявил экзогенные микроорганизмы в качестве ее главных возбудителей. Все пациенты основной группы выжили.

В дальнейшем этот коллектив авторов провел мультицентровое рандомизированное исследование данного метода, в которое был включен 401 пациент с тяжелой механической травмой (по шкале Hospital Trauma Index-Injury Severity Score — не менее 16 баллов) [36]. По описанной методике получали СДК 201 пациент, 200 пациентов составили группу контроля. Хотя исследование не показало существенного влияния СДК на общую летальность (20,9% — в группе СДК и 22% — в группе контроля), данная методика продемонстрировала способность значимо снижать уровень инфекционных поражений респираторного тракта у этой категории пациентов: инфекции верхних дыхательных путей встречались в 30,9% случаев в группе СДК и у 50% пациентов — в группе контроля, пневмонии — в 9,5 и 23% случаев соответственно, трахеобронхиты — в 25,9 и 40% соответственно. Значимо снизился общий уровень инфекционных осложнений — 48,8 и 61,1% соответственно. Однако в данном исследовании СДК не снизила частоту инфекций мочевыводящих путей, системы крови, раневых инфекций.

К настоящему времени опубликованы результаты многих рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности СДК. Они показали способность данного метода значимо снижать частоту инфекционных осложнений у пациентов в ОРИТ [37–43], при оперативных вмешательствах на органах ЖКТ [44–49] и сердечно-сосудистой системы [15, 50], при трансплантации печени [51–53] и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [54], при проведении цитостатической терапии [55, 56]. В 2003 г. разработчики метода СДК опубликовали статью [57], в которой утверждали, ссылаясь на доступные в тот момент исследования, что для многих клинических ситуаций эффективность СДК в профилактике инфекционных осложнений превосходит эффективность антибиотикопрофилактики системными препаратами и стратегий, основанных лишь на гигиенических мероприятиях (барьерные и изоляционные меры). Авторы отметили, что для большего успеха такой профилактики необходимо применять препараты не только перорально или через назогастральный зонд, но и обрабатывать ими орофарингеальную зону, а также прямую кишку. Кроме того, они ссылались на исследования, показывающие экономическую эффективность СДК.

Применение селективной деконтаминации кишечника у ожоговых больных

Метаанализ 21 РКИ эффективности СДК при различной патологии у пациентов в критических состояниях (всего 4902 пациента) [58] показал, что СДК зна-

чимо снижала общую смертность при незначительном влиянии на смертность, связанную с инфекционными осложнениями. По данным метаанализа, для предотвращения одного летального исхода СДК должны были получить 18 пациентов. Следует отметить, что в этот метаанализ впервые были включены данные одного РКИ эффективности СДК у пациентов с тяжелыми ожогами [59]. СДК проводилась по стандартной методике, предложенной Стаутенбеком с коллегами. В дополнение к СДК пациенты получали орофарингеальную деконтаминацию с помощью пасты, содержащей полимиксин Е + амфотерицин В + тобрамицин. Всего в это двойное слепое исследование было включено 107 пациентов (53 — в группе СДК и 54 — в группе плацебо) старше 14 лет с площадью ожоговой поверхности более 20%. В ОРИТ летальность в группе СДК была существенно ниже, чем в группе плацебо, и составила 9,5 и 27,8% соответственно, также был значимо снижен риск развития вентилятор-ассоциированной пневмонии. Для предотвращения одного летального исхода СДК должны были получить 5 пациентов.

В дальнейшем авторы данного исследования продемонстрировали способность СДК снижать степень дыхательной и гематологической дисфункции у данной категории пациентов, что, по-видимому, также играет значимую роль в увеличении выживаемости ожоговых больных [60].

Стандартную схему СДК применяли в ретроспективном исследовании эффективности этого метода профилактики у пациентов с тяжелыми (более 30% площади тела) ожогами, проведенном в ожоговом центре города Бевервейка (Нидерланды) [61]. В группу СДК был включен 31 пациент. В качестве контрольной группы использовали результаты лечения больных, которые были госпитализированы до применения методики СДК — 33 пациента. СДК существенно снизила частоту колонизации ожоговых ран *Pseudomonas spp.* (29% в группе СДК против 61% в группе контроля) и *Enterobacteriaceae spp.* (соответственно 10% в группе СДК против 73%). Аналогичное снижение колонизации грамотрицательными организмами было обнаружено в моче и желудочных аспиратах. В группе СДК было меньше респираторных инфекций (6,5 против 27,3% в группе контроля), и только у 1 пациента развилась септицемия, тогда как в контрольной группе — у 8 пациентов (3,2 против 24,2%). Летальность в группе СДК также была ниже — 1 пациент по сравнению с 7 в группе без профилактики. Через 2 года авторы опубликовали результаты еще одного исследования, в котором сравнивали эффективность стандартного режима СДК (34 пациента) и СДК с добавлением интраназального мупироцина (33 пациента). Новый режим показал более высокую эффективность по отношению к колонизации *Staphylococcus aureus* отделяемого ран, мокроты и желудочного аспирата [62].

При проведении СДК необходимо учитывать региональные особенности распространенности значимых патогенов. Так, в Нидерландах штаммы MRSA

мало распространены до настоящего времени [34], и разработчики классической схемы СДК отмечали, что она не подходит для регионов с высоким уровнем распространенности MRSA [36]. При этом MRSA является важным патогеном, вызывающим инфекционные осложнения у ожоговых пациентов во многих странах [63–66] и, в частности, в России [67–69]. В крупном проспективном исследовании, проведенном в Испании [70], было сформировано две группы: 402 пациента, для которых использовали лишь барьерные и изоляционные меры для предотвращения контаминации ожогов из окружающей среды (1-я группа), и 375 пациентов, получающих СДК по стандартной схеме + ванкомицин энтерально (по 500 г 4 раза в сутки перорально, 4% пасту с ванкомицином интраназально и в ротоглотку) — 2-я группа. В 1-й группе летальность составила 18,2%, во 2-й — 10,9% (различия статистически значимы). Вместе с тем необходимо отметить, что площадь поражения в 1-й группе была в среднем равна 30,3%, а у пациентов 2-й группы — 25,61%, что также могло оказать влияние на разный уровень смертности в группах. Общая частота выделения MRSA была значимо снижена в группе пациентов, получавших лечение энтеральным ванкомицином. Так, в 1-й группе было выделено 115 изолятов (28,6%) этого микроорганизма, во второй — 25 (6,7%). Отмечалось снижение по всем локализациям выделения микроорганизма, определяемого в исследовании: из раневого отделяемого, крови, аспирата трахеи. Применение ванкомицина не привело к росту частоты выделения штаммов ванкомицин-резистентного энтерококка (*Vancomycin-resistant enterococcus*, VRE) и снижению чувствительности штаммов MRSA к гликопептидам.

В ряде исследований изучалась эффективность схем СДК, отличных от предложенной Стаутенбеком и коллегами (полимиксин + тобрамицин + амфотерицин В + цефотаксим): например, в работе [71] — без внутривенного введения антимикробных препаратов. Однако их результаты, как результаты и других отдельных исследований, а также систематических обзоров демонстрируют, что применение одних лишь неабсорбируемых антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений менее эффективно по сравнению со смешанными режимами СДК [72, 73].

В раннем исследовании [74] изучали влияние на микрофлору ожоговой раны профилактики неабсорбируемыми пероральными антибиотиками (неомицин + эритромицин + нистатин без парентерального введения антимикробного препарата). Установлено, что без антибиотикопрофилактики микробная колонизация наступала в среднем через 4 дня, а с антибиотикопрофилактикой — через 19 дней. Кроме того, была обнаружена тенденция к меньшей частоте бактериальной колонизации тканей в области ожоговой раны (уровень бактериального обсеменения — 10^5 микробных тел). Таких пациентов оказалось в 2 раза меньше среди тех, кто получал антибиотикопрофилактику. Однако плаце-

бо-контролируемое рандомизированное исследование [75] не подтвердило эффективности схемы профилактики неомицин + эритромицин + нистатин у 30 пациентов с ожогами более 20% тела. В этом РКИ среднее время до колонизации ожоговой раны составило 6,1 сут в группе антибиотикопрофилактики и 6,7 сут — в группе плацебо. Кроме того, в раневом отделяемом пациентов, получавших антибиотики, была отмечена более ранняя колонизация *Pseudomonas aeruginosa*. В гемокультурах пациентов, получавших антибиотики, относительно реже встречались представители семейства *Enterobacteriaceae*, за исключением *Proteus spp.*, которые на фоне антибиотикопрофилактики, напротив, высевались чаще. Кроме того, в крови таких пациентов чаще определялись энтерококки.

В другом клинико-микробиологическом исследовании [76] 91 пациент с тяжелыми ожогами (площадь более 25% поверхности тела) в качестве антибиотикопрофилактики получали полимиксин перорально. У 63 пациентов к полимиксину В был добавлен ко-тримоксазол и амфотерицин В. Добавление ко-тримоксазола значимо снизило колонизацию ожоговой раны энтеробактериями — с 71 до 11%, протеем — с 36 до 0%, амфотерицина В — уменьшило частоту колонизации дрожжами с 39 до 10%.

В контролируемом исследовании [77] 256 пациентов с обширными ожогами (более 15% площади поражения у детей и более 25% — у взрослых) были рандомизированы на три группы. Пациенты 1-й группы антибиотикопрофилактику не получали (контроль), пациенты 2-й группы получали СДК (полимиксин + ко-тримоксазол + нистатин), в 3-й группе дополнительно к СДК был назначен ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол, что связано с данными экспериментальной аллопуринола препятствовать транслокации микроорганизмов из ЖКТ при шоке. СДК значимо уменьшила риск контаминации раны бактериями кишечной группы. Эффективность СДК сохранялась в течение 4 нед. Кроме того, профилактика значимо снизила смертность и продолжительность госпитализации выживших пациентов. Аллопуринол на эти эффекты СДК не повлиял.

Еще в одном двойном слепом РКИ [78] изучали эффективность схемы полимиксин Е + тобрамицин + амфотерицин В без применения системных антимикробных препаратов в профилактике инфекционных осложнений у детей младше 15 лет с тяжелыми ожогами (средняя величина площади поражения — 67% в основной группе и 58% — в группе плацебо). В этом исследовании применение неабсорбируемых антибиотиков не привело к значимому влиянию на микробную колонизацию ожоговых ран, мокроты, назогастральных аспиратов и кала. Данная стратегия профилактики значимо не повлияла на частоту пневмонии, сепсиса и других инфекционных осложнений, а также на концентрацию таких маркеров воспаления, как интерлейкины (IL-1 β , IL-6, IL-10 и TNF- α). При этом

частота диареи в группе профилактики была значимо выше, чем в группе плацебо, что позволило авторам сделать вывод о неэффективности и плохой переносимости профилактики неабсорбируемыми препаратами у детей с тяжелыми ожогами. В этом исследовании, однако, обращает на себя внимание небольшое количество участников — 11 пациентов в основной и 12 — в группе плацебо.

В РКИ [79] 30 пациентов с тяжелыми ожогами (площадь ожогового поражения — 30–50%) были разделены на две равные группы. Пациенты основной группы получали антибиотикопрофилактику неабсорбируемыми антимикробными препаратами (амикацин + миконазол + полимиксин М-сульфат) и ципрофлоксацин внутривенно в течение 1-й недели лечения, в контрольной группе антибиотикопрофилактику не получали. Профилактика значимо снизила уровень бактериемии (4 случая в 1-й группе, 12 — в контрольной), общую частоту инфекционных осложнений (2 случая в 1-й группе, 8 — в контрольной), а также уменьшила бактериальную колонизацию ран (9 и 14 соответственно). Смертность в основной группе составила 26,7%, в контрольной она оказалась в 2 раза выше. Продолжительность госпитализации у выживших пациентов была значимо меньше в группе антибиотикопрофилактики. Влияние профилактики на уровень IL-6 было незначительным.

Безопасность применения метода селективной деконтаминации кишечника

Безопасность СДК до конца не изучена [31]. Как правило, назначения хорошо переносятся. Полимиксины, полиены, аминогликозиды при энтеральном применении имеют низкую биодоступность и не приводят к системным нежелательным эффектам. Однако у пациентов, находящихся в критическом состоянии, концентрация некоторых препаратов, применяемых энтерально в рамках СДК, может быть достаточно высокой. Мониторинг концентрации тобрамицина в сыворотке крови таких пациентов показал, что в ряде случаев она может достигать и токсических значений (>2,0 мг/л), что может быть связано с увеличением проницаемости кишечного барьера, снижением функции печени и почек [80–82]. Сообщения о случаях антибиотик-ассоциированной диареи при проведении СДК немногочисленны. Существуют данные об увеличении риска развития осложнений, ассоциированных с *Clostridium difficile*, включая псевдомембранозный колит, при использовании режимов СДК без ванкомицина или метронидазола [78, 83].

Одним из важных вопросов, связанных с СДК, является ее влияние на уровни антибиотикорезистентности микроорганизмов. Исследования этого аспекта использования метода СДК демонстрируют противоречивые результаты [37, 40]. Так, 16-летнее исследование не выявило увеличения частоты выявления полирезистентных форм микроорганизмов

при длительном применении СДК в ОПИТ ряда испанских больниц [84]. Некоторые исследования показывают парадоксальные результаты — проведение СДК связано с более низкими показателями колонизации резистентными грамотрицательными бактериями и отсутствием влияния на MRSA и VRE [37, 85]. Метаанализ [86] выявил увеличение на фоне применения СДК числа резистентных штаммов грамотрицательных палочек к полимиксину и цефалоспорином III поколения. С другой стороны, СДК не повлияла на рост уровней резистентности грамотрицательных палочек к аминогликозидам и фторхинолонам, а также частоты выявления MRSA и штаммов энтерококков, резистентных к ванкомицину. В другом метаанализе был отмечен рост резистентности микроорганизмов в течение 20-летнего применения метода СДК: к цефалоспорином — на 7,9%, к полимиксинам — на 3,5% и к ципрофлоксацину — на 8% [87].

Изучение влияния СДК на микробиоту кишечника продемонстрировало рост уровня генов резистентности к аминогликозидам комменсальных микроорганизмов. Авторы исследования [88] отмечают, что в этом случае не исключен вариант передачи этих генов условно-патогенным и патогенным бактериям. Высокий уровень генов резистентности к аминогликозидам комменсальных микроорганизмов сохраняется некоторое время после прекращения СДК [89]. В крупном исследовании, проведенном в Нидерландах (11 997 участников) [90], было показано, что применение СДК (6116 человек) или орофарингеальной деконтаминации (5881) у пациентов, находящихся в ОПИТ, приводило к существенному росту аминогликозид-резистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов в кале: за 1 мес в среднем на 7% у пациентов, получавших СДК, и на 4% — у получавших орофарингеальную деконтаминацию. Присоединение к СДК энтерального ванкомицина увеличивает риск появления в микрофлоре кишечника VRE [91]. В то же время имеются данные и об отсутствии роста резистентности бактерий при проведении СДК у ожоговых пациентов [70, 71]. И все же опыт применения любых противомикробных средств не оставляет надежды — широкое применение СДК и орофарингеальной деконтаминации рано или поздно увеличит антибиотикорезистентность и изменит структуру патогенных микроорганизмов [92, 93].

Перспективы селективной деконтаминации кишечника в России

В нашей стране работы по изучению профилактической эффективности СДК единичны и, по-видимому, этот метод в России применяется весьма ограниченно. Так, изучалась эффективность СДК в профилактике инфекционных осложнений при остром деструктивном панкреатите [94–96], в коррекции дисбиоза кишечника у пациентов с раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких [97], для профилактики сепсиса у пациентов с печеночной

недостаточностью [98], у пациентов с прогрессирующими одонтогенными флегмонами [99], есть данные о применении режимов СДК с фузидиевой кислотой перед различными хирургическими вмешательствами [100]. Свидетельств применения СДК и/или орофарингеальной деконтаминации при ожоговой травме в отечественной литературе обнаружить не удалось. Необходимо отметить, что в России применение метода СДК ограничено в том числе и вследствие объективных причин: несколько основных препаратов, традиционно применяемых для этого варианта антибиотикопрофилактики, в России не доступны в виде энтеральных форм. Так, согласно Государственному реестру лекарственных средств, из полимиксинов для инъекций зарегистрирован только полимиксин В, тобрамицин и другие аминогликозиды также не зарегистрированы в виде форм для энтерального введения, амфотерицин В доступен лишь в формах для парентерального введения и в виде дерматологической мази. В тех немногих отечественных работах, в которых исследовалась эффективность СДК, использовались энтерально амикацин, флуконазол и ципрофлоксацин [94, 95], клиндамицин, метронидазол и канамицин совместно с пробиотиками «Нормоспектрум» [97], флуконазол и гентамицин [98]. В этих работах обращает на себя внимание энтеральное использование инъекционных форм аминогликозидов (так называемое назначение off label). Кроме полимиксина В для инъекций в нашей стране доступен ванкомицин для энтерального применения [101].

Заключение

Как показали клинические исследования, селективная деконтаминация кишечника эффективна в профилактике инфекционных осложнений при различных критических состояниях, в том числе при ожогах. Этот вариант антибиотикопрофилактики способен повышать выживаемость пациентов, сокращать время пребывания в стационаре. Однако доказательства эффективности данного метода при ожоговой травме трудно назвать исчерпывающими. Из очевидных недостатков необходимо отметить отсутствие четких рекомендаций по применению селективной деконтаминации кишечника при ожогах. Исследования демонстрируют, что она не приводит к бурному развитию резистентности микроорганизмов у ожоговых пациентов, но свой вклад в формирование устойчивости к антимикробным препаратам широкое применение данного метода прогнозируемо внесет. При его использовании необходимо учитывать особенности структуры возбудителей инфекционных осложнений в данной местности и при данной патологии. Например, в схему селективной деконтаминации кишечника для профилактики инфекционных осложнений при ожоговой травме в регионах с высокой распространенностью MRSA (таких, как Россия) целесообразно включать энтеральный ван-

комицин. Орофарингеальная деконтаминация увеличивает эффективность метода. Применение одних лишь неабсорбируемых антимикробных препаратов, по-видимому, менее эффективно, чем совместное с парентеральным введением антибиотиков.

В России для профилактики инфекционных осложнений при различной патологии, включая ожоги, селективная деконтаминация кишечника практически не применяется. Одна из важных причин этого — отсутствие на отечественном фармацевтическом рынке форм аминогликозидов, полимиксинов и амфотерицина В для энтерального применения. Однако в нашей стране доступны препараты полимиксина В и аминогликозидов для парентерального применения. На наш взгляд, для селективной деконтаминации кишечника при термической травме применение данных препаратов off label возможно, так как у этого метода есть доказательства профилактической эффективности по снижению риска развития и тяжести инфекционных осложнений при такой патологии, основанные на данных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов. Кроме того, энтеральное применение этих препаратов относительно безопасно, так как они практически не абсорбируются в желудочно-кишечном тракте. Результаты исследований, проведенные в нашей стране и демонстрирующие эффективность селективной деконтаминации кишечника, могут послужить основанием для инициации введения этого способа применения в инструкции к аминогликозидам и полимиксину В для парентерального применения либо регистрации специальных энтеральных форм этих препаратов.

Вклад авторов: А.Л. Барсук — подбор источников литературы и написание статьи; Е.С. Некаева — поиск и подбор источников литературы; Л.В. Ловцова — разработка концепции и редактирование статьи; А.Л. Ураков — редактирование статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература/References

1. Jeschke M.G., Pinto R., Kraft R., Nathens A.B., Finnerty C.C., Gamelli R.L., Gibran N.S., Klein M.B., Arnoldo B.D., Tompkins R.G., Herndon D.N.; Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care. *Crit Care Med* 2015; 43(4): 808–815, <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000790>.
2. Litt J.S. Evaluation and management of the burn patient: a case study and review. *Mo Med* 2018; 115(5): 443–446.
3. Жилинский Е.В., Часнойть А.Ч., Алексеев С.А., Дорошенко Г.В. Анализ летальности, основных прогностических факторов и осложнений среди пациентов с ожоговой травмой. *Медицинские новости* 2014; 11: 87–91.

Zhyllinski E.V., Chasnoits A.C., Alekseev S.A., Doroshenko G.V. Analysis of lethality, main prognostic factors and complications in burn patients. *Medicinskie novosti* 2014; 11: 87–91.

4. Евдокимов В.И., Коуров А.С. Генезис научных исследований по ожоговой травме (анализ отечественных журнальных статей в 2005–2017 гг.). *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях* 2018; 4: 108–120, <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-4-108-120>.

Evdokimov V.I., Kourov A.S. Genesis of research on burn injury (analysis of domestic articles in 2005–2017). *Mediko-biologicheskie i social'no-psiologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situaciah* 2018; 4: 108–120, <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-4-108-120>.

5. Фомичева Т.Д., Туркутюков В.Б., Сотниченко С.А., Терехов С.М., Скурихина Ю.Е., Окроков М.В. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями при ожоговой травме. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2018; 3: 72–74.

Fomicheva T.D., Turkutuyukov V.B., Sotnichenko S.A., Terekhoy S.M., Skurikhina Yu.E., Okrokov M.V. Microbiological monitoring in the epidemiological surveillance system for purulent-septic infections in case of burn injury. *Tihookeanskij medicinskij zurnal* 2018; 3: 72–74.

6. Obeid D.A., Alhujayri A.K., Aldekhayel S. Burn-induced neuroepithelial changes as a delayed cause of mortality in major burns: a case report and literature review. *Int J Burns Trauma* 2018; 8(6): 145–148.

7. Lal S., Yadav G.K., Gupta R., Shrivastava G.P., Singh S., Bain J. Mortality pattern of burn patients admitted in S.G.M. Hospital Rewa: a teaching institute of central India. *J Sci Soc* 2012; 39(3): 130–135, <https://doi.org/10.4103/0974-5009.105917>.

8. Manning J. Sepsis in the burn patient. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2018; 30(3): 423–430, <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.05.010>.

9. Brusselaers N., Monstrey S., Vogelaers D., Hoste E., Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care* 2010; 14(5): R188, <https://doi.org/10.1186/cc9300>.

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

Barsuk A.L., Lovczova L.V., Nekaeva E.S., Sorokina Yu.A. Current state and prospects of antibiotic prophylaxis in patients after burn injury. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2019; 15(1): 108–113.

11. Ramos G., Cornistein W., Cerino G.T., Nacif G. Systemic antimicrobial prophylaxis in burn patients: systematic review. *J Hosp Infect* 2017; 97(2): 105–114, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.06.015>.

12. Csenkey A., Jozsa G., Gede N., Pakai E., Tinusz B., Rumbus Z., Lukacs A., Gyongyi Z., Hamar P., Sepp R., Romanovsky A.A., Hegyi P., Vajda P., Garami A. Systemic antibiotic prophylaxis does not affect infectious complications in pediatric burn injury: a meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14(9): e0223063, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223063>.

13. Guamer F., Malagelada J.R. Gut flora in health and

disease. *Lancet* 2003; 361(9356): 512–519, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12489-0).

14. Krueger W.A., Unertl K.E. Selective decontamination of the digestive tract. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8(2): 139–144, <https://doi.org/10.1097/00075198-200204000-00009>.

15. Silvestri L., de la Cal M.A., van Saene H.K. Selective decontamination of the digestive tract: the mechanism of action is control of gut overgrowth. *Intensive Care Med* 2012; 38(11): 1738–1750, <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2690-1>.

16. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J Med Microbiol* 2013; 31(4): 334–342, <https://doi.org/10.4103/0255-0857.118870>.

17. Earley Z.M., Akhtar S., Green S.J., Naqib A., Khan O., Cannon A.R., Hammer A.M., Morris N.L., Li X., Eberhardt J.M., Gamelli R.L., Kennedy R.H., Choudhry M.A. Burn injury alters the intestinal microbiome and increases gut permeability and bacterial translocation. *PLoS One* 2015; 10(7): e0129996, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129996>.

18. Cuthbertson B.H. Selective decontamination of the digestive tract in critical care: a teenage angst or coming of age issue? *Crit Care* 2018; 22(1): 296, <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2227-2>.

19. Kurlle E., Dekker A.W., Gaus W., Haralambie E., Krieger D., Rozenberg-Arska M., de Vries-Hospers H.G., van der Waaij D., Wendt F. Prevention of infection in acute leukemia: a prospective randomized study on the efficacy of two different drug regimens for antimicrobial prophylaxis. *Infection* 1986; 14(5): 226–232, <https://doi.org/10.1007/bf01644268>.

20. Zandstra D.F., van Saene H.K. Chris Stoutenbeek and selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2007; 33(2): 207–208, <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0456-3>.

21. Stoutenbeek C.P., Miranda D.R., van Saene H.K.F. A new technique for infection prevention in the intensive care unit. Proceedings of the 6th European Congress of Anaesthesiology. *Anaesthesia* 1982; 56: 98.

22. van Saene H.K.F., Rommes H.J., Zandstra D.F. The history of selective decontamination of the digestive tract. In: *Selective digestive tract decontamination in intensive care medicine*. van der Voort P.H.J., van Saene H.K.F. (editors). Springer; 2008; p. 1–5.

23. Fralick M., Macdonald E.M., Gomes T., Antoniou T., Hollands S., Mamdani M.M., Juurlink D.N.; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ* 2014; 349: g6196, <https://doi.org/10.1136/bmj.g6196>.

24. Neu H.C. Tobramycin: an overview. *J Infect Dis* 1976; 134(Suppl. S3): 19, https://doi.org/10.1093/infdis/134.supplement_1.s3.

25. Hazenberg M.P., Pennock-Schröder A.M., Van den Boom M., Van de Merwe J.P. Binding to and antibacterial effect of ampicillin, neomycin and polymyxin B on human faeces. *J Hyg (Lond)* 1984; 93(1): 27–34, <https://doi.org/10.1017/s0022172400060897>.

26. *Selective digestive tract decontamination in intensive care medicine: a practical guide to controlling infection*. van der Voort P.H.J., van Saene H.K.F. (editors). Springer Milan; 2008, <https://doi.org/10.1007/978-88-470-0653-9>.

27. Li J., Zhu L., Xu M., Han J., Bai X., Yang X., Zhu H., Xu J., Zhang X., Gong Y., Hu D., Gao F. Selective decontamination of the digestive tract ameliorates severe burn-induced insulin resistance in rats. *Burns* 2015; 41(5): 1076–1085, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.12.018>.

28. Chan M.X.F., Buitinck S., Stoker W., Haak E.A.F., Wester J.P.J., Bosman R.J., van der Voort P.H.J. Clinical effects of perioperative selective decontamination of the digestive tract (SDD) in cardiac surgery: a propensity score matched cohort analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33(11): 3001–3009, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.04.013>.
29. Hofstra W., de Vries-Hospers H.G., van der Waaij D. Concentrations of amphotericin B in faeces and blood of healthy volunteers after the oral administration of various doses. *Infection* 1982; 10(4): 223–227, <https://doi.org/10.1007/bf01666915>.
30. Guiot H.F., van Furth R. Selective decontamination in bone marrow transplant recipients. *Epidemiol Infect* 1992; 109(3): 349–360, <https://doi.org/10.1017/s0950268800050342>.
31. Hurley J.C. Is selective decontamination of the digestive tract safe? *Clin Infect Dis* 2015; 60(11): 1729–1730, <https://doi.org/10.1093/cid/civ125>.
32. Harkins C.P., Pichon B., Doumith M., Parkhill J., Westh H., Tomasz A., de Lencastre H., Bentley S.D., Kearns A.M., Holden M.T.G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biol* 2017; 18(1): 130, <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1252-9>.
33. Burdet C., Grall N., Linard M., Bridier-Nahmias A., Benhayoun M., Bourabha K., Magnan M., Clermont O., d’Humières C., Tenaillon O., Denamur E., Massias L., Tubiana S., Alavoine L., Andreumont A., Mentré F., Duval X.; CEREMI Group. Ceftriaxone and cefotaxime have similar effects on the intestinal microbiota in human volunteers treated by standard-dose regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(6): e02244-18, <https://doi.org/10.1128/aac.02244-18>.
34. Ravensbergen S.J., Louka C., Ott A., Rossen J.W., Cornish D., Pourmaras S., Bathoorn E., Stienstra Y. Proportion of asylum seekers carrying multi-drug resistant microorganisms is persistently increased after arrival in the Netherlands. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8: 6, <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0455-5>.
35. Stoutenbeek C.P., van Saene H.K., Miranda D.R., Zandstra D.F. A new technique of infection prevention in the intensive care unit by selective decontamination of the digestive tract. *Acta Anaesthesiol Belg* 1983; 34(3): 209–221.
36. Stoutenbeek C.P., van Saene H.K., Little R.A., Whitehead A.; Working Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2007; 33(2): 261–270, <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0455-4>.
37. de Jonge E. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and antibiotic resistance in the intensive-care unit. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11(2): 144–149, <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000155352.01489.11>.
38. de Jonge E., Schultz M.J., Spanjaard L., Bossuyt P.M., Vroom M.B., Dankert J., Kesecioglu J. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9389): 1011–1016, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14409-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14409-1).
39. de Jonge E., de Wilde R.B.P., Juffermans N.P., Oostdijk E.A.N., Bernards A.T., van Essen E.H.R., Kuijper E.J., Visser C.E., Kesecioglu J., Bonten M.J.M. Carriage of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria after discontinuation of selective decontamination of the digestive tract (SDD) or selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Crit Care* 2018; 22(1): 243, <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2170-2>.
40. Price R., MacLennan G., Glen J.; SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2197, <https://doi.org/10.1136/bmj.g2197>.
41. Roquilly A., Marret E., Abraham E., Asehnoune K. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 60(1): 64–75, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu740>.
42. Kesecioglu J., Eggimann P. What is new in selective decontamination of the digestive tract? *Intensive Care Med* 2016; 42(8): 1270–1275, <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4009-5>.
43. Wittecamp B.H.J., Oostdijk E.A.N., Cuthbertson B.H., Brun-Buisson C., Bonten M.J.M. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46(2): 343–349, <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05883-9>.
44. Abis G.S., Stockmann H.B., van Egmond M., Bonjer H.J., Vandenbroucke-Grauls C.M., Oosterling S.J. Selective decontamination of the digestive tract in gastrointestinal surgery: useful in infection prevention? A systematic review. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(12): 2172–2178, <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2379-y>.
45. Abis G.S.A., Stockmann H.B.A.C., Bonjer H.J., van Veenendaal N., van Doorn-Schepens M.L.M., Budding A.E., Wilschut J.A., van Egmond M., Oosterling S.J.; SELECT trial study group. Randomized clinical trial of selective decontamination of the digestive tract in elective colorectal cancer surgery (SELECT trial). *Br J Surg* 2019; 106(4): 355–363, <https://doi.org/10.1002/bjs.11117>.
46. Roos D., Dijkstra L.M., Tijssen J.G., Gouma D.J., Gerhards M.F., Oudemans-van Straaten H.M. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2013; 100(12): 1579–1588, <https://doi.org/10.1002/bjs.9254>.
47. Wirth U., Rogers S., Haubensak K., Schopf S., von Ahnen T., Schardey H.M. Local antibiotic decontamination to prevent anastomotic leakage short-term outcome in rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33(1): 53–60, <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2933-2>.
48. Reibetanz J., Germer C.T. Selektive Darmdekontamination im Rahmen der onkologischen Kolorektalchirurgie. *Chirurg* 2019; 90(4): 326, <https://doi.org/10.1007/s00104-019-0939-8>.
49. Flemming S., Germer C.T. Orale Antibiotikaprophylaxe zur Darmdekontamination vor elektiver kolorektaler Chirurgie. *Chirurg* 2020; 91(2): 128–133, <https://doi.org/10.1007/s00104-019-01079-5>.
50. Waked K., Schepens M. State-of the-art review on the renal and visceral protection during open thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vis Surg* 2018; 4: 31, <https://doi.org/10.21037/jovs.2018.01.12>.
51. Safdar N., Said A., Lucey M.R. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2004; 10(7): 817–827, <https://doi.org/10.1002/lt.20108>.
52. Kawecki D., Pacholczyk M., Lagiewska B., Sawicka

- Grzelak A., Durlik M., Mlynarczyk G., Chmura A. Bacterial and fungal infections in the early post-transplantation period after liver transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant Proc* 2014; 46(8): 2777–2781, <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.08.031>.
53. Resino E., San-Juan R., Aguado J.M. Selective intestinal decontamination for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22(26): 5950–5957, <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.5950>.
54. Whangbo J., Ritz J., Bhatt A. Antibiotic-mediated modification of the intestinal microbiome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(2): 183–190, <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.206>.
55. Fujiya Y., Nagamatsu M., Tomida J., Kawamura Y., Yamamoto K., Mawatari M., Kutsuna S., Takeshita N., Hayakawa K., Kanagawa S., Mezaki K., Hashimoto M., Ishii S., Ohmagari N. Successful treatment of recurrent *Helicobacter fennelliae* bacteraemia by selective digestive decontamination with kanamycin in a lung cancer patient receiving chemotherapy. *JMM Case Rep* 2016; 3(5): e005069, <https://doi.org/10.1099/jmmcr.0.005069>.
56. Mürner C.M., Stenner-Liewen F., Seifert B., Mueller N.J., Schmidt A., Renner C., Schanz U., Knuth A., Manz M.G., Scharl M., Gerber B., Samaras P. Efficacy of selective digestive decontamination in patients with multiple myeloma undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(3): 685–695, <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1496332>.
57. van Saene H.K.F., Petros A.J., Ramsay G., Baxby D. All great truths are iconoclastic: selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level 1 truth. *Intensive Care Med* 2003; 29(5): 677–690, <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1722-2>.
58. Silvestri L., van Saene H.K., Weir I., Gullo A. Survival benefit of the full selective digestive decontamination regimen. *J Crit Care* 2009; 24(3): 474.e7–474.e14, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.11.005>.
59. de La Cal M.A., Cerdá E., García-Hierro P., van Saene H.K., Gómez-Santos D., Negro E., Lorente J.A. 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(3): 424–430, <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000154148.58154.d5>.
60. López-Rodríguez L., de la Cal M.A., García-Hierro P., Herrero R., Martins J., van Saene H.K., Lorente J.A. Selective digestive decontamination attenuates organ dysfunction in critically ill burn patients. *Shock* 2016; 46(5): 492–497, <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000664>.
61. Mackie D.P., van Hertum W.A., Schumburg T., Kuijper E.C., Knape P. Prevention of infection in burns: preliminary experience with selective decontamination of the digestive tract in patients with extensive injuries. *J Trauma* 1992; 32(5): 570–575.
62. Mackie D.P., van Hertum W.A., Schumburg T.H., Kuijper E.C., Knape P., Massaro F. Reduction in *Staphylococcus aureus* wound colonization using nasal mupirocin and selective decontamination of the digestive tract in extensive burns. *Burns* 1994; 20(Suppl 1): S14–S17, [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(94\)90082-5](https://doi.org/10.1016/0305-4179(94)90082-5).
63. Toscano Olivo T.E., de Melo E.C., Rocha C., Fortaleza C.M. Risk factors for acquisition of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients from a burn unit in Brazil. *Burns* 2009; 35(8): 1104–1111, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.02.008>.
64. Collier Z.J., Gottlieb L.J., Alverdy J.C. Stochasticity among antibiotic-resistance profiles of common burn-related pathogens over a six-year period. *Surg Infect (Larchmt)* 2017; 18(3): 327–335, <https://doi.org/10.1089/sur.2016.191>.
65. Chen K., Lin S., Li P., Song Q., Luo D., Liu T., Zeng L., Zhang W. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from patients with burns in a regional burn center. Southeastern China. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1): 51, <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2955-6>.
66. Kalligeros M., Shehadeh F., Karageorgos S.A., Zacharioudakis I.M., Mylonakis E. MRSA colonization and acquisition in the burn unit: A systematic review and meta-analysis. *Burns* 2019; 45(7): 1528–1536, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.05.014>.
67. Самарцев В.А., Еньчева Ю.А., Кузнецова М.В., Карпунина Т.И. Особенности инфицирования ожоговых ран. *Новости хирургии* 2014; 22(2): 199–206.
Samartsev V.A., En'cheva Yu.A., Kuznetsova M.V., Karpunina T.I. Features of infection of burn wounds. *Novosti khirurgii* 2014; 22(2): 199–206.
68. Хохлова О.Е., Пьянова О.В., Владимиров И.В., Мацкевич В.А., Поткина Н.К., Капшук Д.Н., Копытко Л.Н., Гостев В.В., Сидоренко С.В., Ивао Я., Ямамото Т. Микробиологический мониторинг гнойных осложнений у ожоговых больных и молекулярно-генетические особенности метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Антибиотики и химиотерапия* 2017; 62(9–10): 27–33.
Khokhlova O.E., Peryanova O.V., Vladimirov I.V., Matskevich V.A., Potkina N.K., Kapshuk D.N., Kopytko L.N., Gostev V.V., Sidorenko S.V., Iwao Y., Yamamoto T. Microbiological monitoring of purulent complications in burn patients and molecular genetic features of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Antibiotiki i khimioterapiya* 2017; 62(9–10): 27–33.
69. Дорошенко Г.В., Морозова А.В., Бочанова Е.Н., Дегтярев Д.И., Климец А.А., Бабушкин В.А., Курц Е.М., Копытко Л.Н., Сарматова Н.И., Хохлова О.Е. Оценка микробного пейзажа и потребления антимикробных препаратов в ожоговой реанимации краевой клинической больницы г. Красноярск. *Современные проблемы науки и образования* 2019; 2.
Doroshenko G.V., Morozova A.V., Bochanova E.N., Degtyarev D.I., Klimets A.A., Babushkin V.A., Kurts E.M., Kopytko L.N., Sarmatova N.I., Khokhlova O.E. Assessment of the microbial landscape and the consumption of antimicrobial drugs in the burn intensive care unit of the regional clinical hospital in Krasnoyarsk. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2019; 2.
70. Cerdá E., Abella A., de la Cal M.A., Lorente J.A., García-Hierro P., van Saene H.K., Alía I., Aranguren A. Enteral vancomycin controls methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endemicity in an intensive care burn unit: a 9-year prospective study. *Ann Surg* 2007; 245(3): 397–407, <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000250418.14359.31>.
71. Rubio-Regidor M., Martín-Pellicer A., Silvestri L., van Saene H.K.F., Lorente J.A., de la Cal M.A. Digestive decontamination in burn patients: a systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *Burns* 2018; 44(1): 16–23, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.04.001>.

72. Avni T., Levcovich A., Ad-El D.D., Leibovici L., Paul M. Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c241, <https://doi.org/10.1136/bmj.c241>.
73. Barajas-Nava L.A., López-Alcalde J., Roqué i Figuls M., Solà I., Bonfill Cosp X. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD008738, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008738.pub2>.
74. Jarrett F., Balish E., Moylan J.A., Ellerbe S. Clinical experience with prophylactic antibiotic bowel suppression in burn patients. *Surgery* 1978; 83(5): 523–527.
75. Deutsch D.H., Miller S.F., Finley R.K. Jr. The use of intestinal antibiotics to delay or prevent infections in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1990; 11(5): 436–442, <https://doi.org/10.1097/00004630-199009000-00011>.
76. Manson W.L., Klases H.J., Sauer E.W., Olieman A. Selective intestinal decontamination for prevention of wound colonization in severely burned patients: a retrospective analysis. *Burns* 1992; 18(2): 98–102, [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(92\)90002-c](https://doi.org/10.1016/0305-4179(92)90002-c).
77. Shalaby H.A., Higazi M., El Far N. Selective gastrointestinal decontamination and burn wound sepsis. *Ann Burns Fire Disasters* 1998; 11(1): 1–6.
78. Barret J.P., Jeschke M.G., Herndon D.N. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients. *Burns* 2001; 27(5): 439–445, [https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(00\)00147-9](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(00)00147-9).
79. Aboelatta Y.A., Abd-Elsalam A.M., Omar A.H., Abdelaal M.M., Farid A.M. Selective digestive decontamination (SDD) as a tool in the management of bacterial translocation following major burns. *Ann Burns Fire Disasters* 2013; 26(4): 182–188.
80. Mol M., van Kan H.J., Schultz M.J., de Jonge E. Systemic tobramycin concentrations during selective decontamination of the digestive tract in intensive care unit patients on continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 2008; 34(5): 903–906, <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1020-0>.
81. Oudemans-van Straaten H.M., Endeman H., Bosman R.J., Attema-de Jonge M.E., van Ogtrop M.L., Zandstra D.F., Franssen E.J. Presence of tobramycin in blood and urine during selective decontamination of the digestive tract in critically ill patients, a prospective cohort study. *Crit Care* 2011; 15(5): R240, <https://doi.org/10.1186/cc10489>.
82. Möhlmann J.E., van Luin M., Mascini E.M., van Leeuwen H.J., de Maat M.R. Monitoring of tobramycin serum concentrations in selected critically ill patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a retrospective evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75(6): 831–836, <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02644-x>.
83. van Beurden Y.H., Dekkers O.M., Bomers M.K., Kaiser A.M., van Houdt R., Knetsch C.W., Girbes A.R., Mulder C.J., Vandenbroucke-Grauls C.M. An outbreak of clostridium difficile ribotype 027 associated with length of stay in the intensive care unit and use of selective decontamination of the digestive tract: a case control study. *PLoS One* 2016; 11(8): e0160778, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160778>.
84. Lloréns-Villar Y., Tusell F., Canut A., Barrasa H., Corral E., Martín A., Rodríguez-Gascón A. Antibiotic susceptibility trend before and after long-term use of selective digestive decontamination: a 16 year ecological study. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(8): 2289–2294, <https://doi.org/10.1093/jac/dkz186>.
85. van Essen E.H., de Jonge E. Selective decontamination of the digestive tract (SDD): is the game worth the candle? *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32(2): 236–242, <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275536>.
86. Daneman N., Sarwar S., Fowler R.A., Cuthbertson B.H. SuDDICU 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): 328–341, [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(12\)70322-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70322-5).
87. Buitinck S., Jansen R., Rijkenberg S., Wester J.P.J., Bosman R.J., van der Meer N.J.M., van der Voort P.H.J. The ecological effects of selective decontamination of the digestive tract (SDD) on antimicrobial resistance: a 21-year longitudinal single-centre study. *Crit Care* 2019; 23(1): 208, <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2480-z>.
88. Buelow E., Gonzalez T.B., Versluis D., Oostdijk E.A., Ogilvie L.A., van Mourik M.S., Oosterink E., van Passel M.W., Smidt H., D'Andrea M.M., de Been M., Jones B.V., Willems R.J., Bonten M.J., van Schaik W. Effects of selective digestive decontamination (SDD) on the gut resistome. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(8): 2215–2223, <https://doi.org/10.1093/jac/dku092>.
89. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Lahti L., Bayjanov J.R., Majoor E.A.M., Braat J.C., van Mourik M.S.M., Oostdijk E.A.N., Willems R.J.L., Bonten M.J.M., van Passel M.W.J., Smidt H., van Schaik W. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome* 2017; 5(1): 88, <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0309-z>.
90. Oostdijk E.A.N., Kesecioglu J., Schultz M.J., Visser C.E., de Jonge E., van Essen E.H.R., Bernards A.T., Purmer I., Brimicombe R., Bergmans D., van Tiel F., Bosch F.H., Mascini E., van Griethuysen A., Bindels A., Jansz A., van Steveninck F.A.L., van der Zwet W.C., Fijen J.W., Thijsen S., de Jong R., Oudbier J., Raben A., van der Vorm E., Koeman M., Rothbarth P., Rijkeboer A., Gruteke P., Hart-Sweet H., Peerbooms P., Winsser L.J., van Elsacker-Niele A.W., Demmendaal K., Brandenburg A., de Smet A.M.G.A., Bonten M.J.M. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312(14): 1429–1437, <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7247>.
91. Dahms R., Carlson M., Lohr B., Beilman G. Selective digestive tract decontamination and vancomycin-resistant enterococcus isolation in the surgical intensive care unit. *Shock* 2000; 14(3): 343–346, <https://doi.org/10.1097/00024382-200014030-00018>.
92. Laupland K.B., Fisman D.N. Selective digestive tract decontamination: a tough pill to swallow. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009; 20(1): 9–11, <https://doi.org/10.1155/2009/290130>.
93. Gopalsamy S.N., Woodworth M.H., Wang T., Carpentieri C.T., Mehta N., Friedman-Moraco R.J., Mehta A.K., Larsen C.P., Kraft C.S. The use of microbiome restoration therapeutics to eliminate intestinal colonization with multidrug-resistant organisms. *Am J Med Sci* 2018; 356(5): 433–440, <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.08.015>.
94. Мильников А.Г., Шаповальянц С.Г., Паньков А.Г.,

Королев С.В. Энтеральное зондовое питание и селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта в лечении острого деструктивного панкреатита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2012; 2: 37–41.

Mylnikov A.G., Shapoval'yants S.G., Pan'kov A.G., Korolev S.V. The enteral tube feeding and selective intestinal decontamination for the treatment of the acute pancreatitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2012; 2: 37–41.

95. Мыльников А.Г., Королев С.В. Патофизиологическое и клиническое обоснование применения раннего энтерального питания и селективной деконтаминации кишечника при остром деструктивном панкреатите (обзор литературы). *Вестник РГМУ* 2012; 2: 14–17.

Mylnikov A.G., Korolev S.V. Pathophysiological and clinical justification of early enteral nutrition and selective gut decontamination in acute destructive pancreatitis (literature review). *Vestnik RGMU* 2012; 2: 14–17.

96. Климович И.Н., Маскин С.С., Левченко С.А., Земляков Д.С., Александров В.В. Диагностика и лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с острым панкреатитом (обзор). *Современные проблемы науки и образования* 2014; 5: 508.

Klimovich I.N., Maskin S.S., Levchenko S.A., Zemlyakov D.S., Aleksandrov V.V. Diagnosis and treatment the syndrome of intestinal insufficiency of patients with acute pancreatitis (review). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2014; 5: 508.

97. Шевцов В.В. Состояние микробиоты дыхательных путей и кишечника у больных раком легкого, ассоциированного с ХОБЛ, и методы ее коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2017.

Shevtsov V.V. *Sostoyanie mikrobioty dykhatel'nykh putey i kishhechnika u bol'nykh rakom legkogo, assotsiirovannogo s KhOBL, i metody ee korrektsii*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [The state of the microbiota of the respiratory tract and intestines in patients with lung cancer associated with COPD, and methods for its correction. PhD Thesis]. Moscow; 2017.

98. Кулабухов В.В., Кудрявцев А.Н. Профилактика и принципы терапии сепсиса при печеночной недостаточности. *Высокотехнологическая медицина* 2015; 1(2): 22–27. Kulabukhov V.V., Kudryavtsev A.N. Prevention and treatment of sepsis in patients with liver failure. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina* 2015; 1(2): 22–27.

99. Громов А.Л., Зыкин А.Г. Сравнительный анализ биомаркеров воспаления у больных с прогрессирующими одонтогенными флегмонами при лечении методом селективной деконтаминации кишечника. *Хирургическая стоматология и имплантология* 2014; 10(1): 43–45.

Gromov A.L., Zykin A.G. The comparative analysis of biomarkers of the inflammation at patients with progressing odontogeny phlegmons at treatment by selective dekontaminations method of intestines. *Khirurgicheskaya stomatologiya i implantologiya* 2014; 10(1): 43–45.

100. Белобородова Н.В. Современные возможности антибиотикопрофилактики в хирургии. *Фарматека* 2009; 16: 38–42.

Beloborodova N.V. Current potential for antibiotic prophylaxis in surgery. *Farmateka* 2009; 16: 38–42.

101. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv [State register of medicines]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>.