

О.М. Коваленко, к.м.н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; **О.І. Осадча**, к.б.н., ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»; **А.О. Коваленко**, Центр термічних уражень і пластичної хірургії, КМКЛ № 2, м. Київ

Фторхінолони у хворих з опіками

Досягнуті за останні 20 років успіхи у лікуванні важкообпечених хворих дали можливість знизити летальність постраждалих від опіків. Поширені опіки призводять до морфофункціональних змін внутрішніх органів і систем постраждалого, ослаблення захисних механізмів, порушення судинної проникності, аеро- й ентерогематичних бар'єрів ще на стадії опікового шоку. Все це створює передумови для розвитку так званого ранового сепсису [1].

Одним з головних факторів, що визначає прогноз опікової хвороби, є інфекція [1, 3]. Мікрофлора опікових ран представлена, як правило, асоціаціями умовно-патогенних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Найчастіше виділяють асоціацію метицилінрезистентного стафілокока і штамів синьогнійної палички, продукуючих β -лактамази, з ентерококами, протеєм, кишковою паличкою, грибами й ацинетобактером [3]. Основними збудниками опікової інфекції є *S. aureus* і *P. aeruginosa* з характерним для останніх років зростанням ролі синьогнійної палички. На стадії відторгнення некрозу зростає частота виявлення грамнегативної мікрофлори (до 62%). Основним видом її є синьогнійна паличка (26-52%). Значні труднощі у лікуванні нозокоміальної інфекції пов'язані зі зростаючою резистентністю госпітальних мікроорганізмів до антибіотиків. Кокова флора переважає на епідермальних і поверхневих дермальних опікових ранах верхньої половини тулуба [3]. До 9-13-го дня після травми на глибокому опіковому некротичному струпі контамінує змішана флора – умовно-патогенна мікрофлора людини, до якої з часом приєднуються госпітальні штами [5].

Принципово нових препаратів для боротьби з грамнегативними бактеріями поки що не створено. Використання карбапенемів і цефалоспоринов останнього покоління часто економічно неможливе, крім того, у зв'язку з розвитком стійкої і тривалої резистентності є тимчасовим. Тому раціональним є використання наявних антибіотиків шляхом варіації їх доз, тривалості й періоду введення. Дані літератури дають можливість стверджувати, що ефективним і безпечним способом подолання резистентності є використання підвищених доз антибіотиків з урахуванням їх фармакокінетичних особливостей, зокрема постантибіотичного ефекту [4, 10].

Мета дослідження – вивчення клінічної ефективності використання сучасних фторхінолонів (ФХ), а також комбінації препаратів Флоксіум (левофлоксацин) і Орнізол (орнідазол) (Ф+О) при лікуванні опікових хворих.

Матеріали і методи

Проліковано 60 дорослих опікових пацієнтів (42 чоловіки і 18 жінок) віком від 16 до 65 років з площею ураження 10-35% поверхні тіла і глибиною III А-Б ступенів. 46 хворих мали поверхневі та глибокі опіки від 10 до 25% поверхні тіла (індекс тяжкості ураження (ІТУ) 60-90 од.), 14 пацієнтів були з площею ураження поверхні тіла до 10% (ІТУ 30-60 од.). Хворих розподілили на дві групи: основна група – 25 хворих, яким призначали Ф+О, і група порівняння – 35 хворих, яким призначали інші ФХ (моксифлоксацин, гатифлоксацин).

Препарати призначали за наявності таких клінічних симптомів, як поширені опіки до 25% поверхні тіла; обмежені глибокі опіки до 10% поверхні тіла; системна запальна реакція; інфекційно-запальний рановий процес із значною мікробною забрудненістю. Враховуючи досить довгу тривалість лікування пацієнтів цієї групи, антибіотикотерапію проводили за принципом ескалації з урахуванням мікробіологічних результатів. З першої доби опікового шоку застосовували цефалоспорины III-IV покоління згідно зі схемою ротації, прийнятою у відділенні інтенсивної терапії опікового центру, а як резерв – карбапенеми. ФХ призначали у періоді токсемії й септикотоксемії. Базисна комплексна терапія, на тлі якої проводили дослідження, включала традиційне лікування опіків, у тому числі інфузійно-трансфузійну терапію в дозі 40-80 мл/кг на добу.

До початку лікування ФХ і після його завершення проводили якісне і кількісне визначення мікрофлори опікової рани з визначенням її чутливості до антибактеріальних препаратів. Два рази на добу проводили контроль електролітів, біохімічних показників крові: сечовини, креатиніну, білірубіну, клінічний аналіз крові й сечі. Протягом усього періоду лікування проводили клінічну оцінку стану опікової рани і загального стану хворого. Чутливість виділеного збудника визначали диско-дифузійним методом. У 60 обстежених проаналізували ефективність і безпеку нових режимів антибактеріальної терапії. Обстежені групи були порівняні за основними параметрами. Антибіотики застосовували за таким алгоритмом: стартовий антибіотик – цефалоспорин III-IV покоління внутрішньовенно; постраждалим з ІТУ 60-90 од. один раз на добу до цефалоспоринової додавали амікацин 2,5 г внутрішньовенно. Заміну антибактеріальних препаратів проводили через 10-14 діб після початку лікування: хворі основної групи отримували Флоксіум 500 мг разом з Орнізолом два рази на добу, а група порівняння – інші ФХ: 20 хворих – моксифлоксацин 400 мг один раз на добу, 15 хворих – гатифлоксацин 400 мг один раз на добу [7, 9].

Дози препаратів обирали з урахуванням площі ураження хворого, попереднього аналізу чутливості мікрофлори опікового відділення. З причини важкості стану хворих антибіотикотерапію проводили емпірично. ФХ застосовували за наявності їх у лікарні. У разі неефективності лікування їх замінювали з огляду на клінічні та мікробіологічні показники хворого. Ефект дії антибіотиків визнавали позитивним, якщо відбувалося зниження температури тіла з фебрильних до субфебрильних і нормальних значень, покращувалися показники периферичної крові, імунологічні показники, зменшувалася кількість ранового вмісту.

Результати і обговорення

Проведені лабораторні дослідження показали, що в опіковому відділенні переважали грамнегативні мікроорганізми. Вони становили більше 60% від загальної кількості бактерій. Лідеруючі позиції зайняла *P. aeruginosa* (20%). Серед грампозитивних бактерій найчастіше висівали *S. aureus* (19%). Під час дослідження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків диско-дифузійним способом установили високий рівень резистентності бактерій до більшості антибактеріальних препаратів. Дані таблиці 1 свідчать про те, що лише карбапенеми зберегли високу ефективність. Проте навіть до цих антибіотиків була стійкість значної кількості штамів синьогнійної палички (більше 40%). Результати досліджень показують, що в опіковому відділенні сформована висока стійкість до аміноглікозидів. Особливо несприятлива ситуація склалася з гентаміцином: для пригнічення росту більшості штамів необхідна дуже висока концентрація антибіотика. Синьогнійна паличка продемонструвала найбільшу резистентність серед досліджених мікроорганізмів як до гентаміцину, так і до традиційного антисиньогнійного аміноглікозиду – амікацину. Порівняння ефективності цефалоспоринов показало, що найвищий рівень резистентності був до цефтріаксону. Найкраща ситуація була з цефепімом. Для того щоб пригнітити зростання більшості мікроорганізмів, стійких до стандартних доз цефепіму, було достатньо незначного підвищення концентрації антибіотика. Аналіз чутливості мікроорганізмів до карбапенемів продемонстрував найсприятливішу ситуацію. Лише *P. aeruginosa* мала високий рівень резистентності до стандартних доз як іміпенему, так і меропенему.

Особливістю лікування важких опікових хворих є тривале перебування у реанімаційному відділенні; широке використання інвазивних засобів моніторингу; багатодобове проведення штучної вентиляції легенів; велика площа опікової рани. Все це призводить до розвитку інвазії інфекції, органної дисфункції й недостатності, що є основною причиною летальності опікових пацієнтів [8].

Для дослідження мікрофлори конкретного хворого й ефективного підбору препаратів, як правило, немає часу. У зв'язку з цим антибіотики призначають емпірично. Вибрати ефективні препарати дає можливість моніторинг мікрофлори опікового відділення, вони мають впливати на більшість вірогідних патогенних мікроорганізмів. Наростаюча резистентність мікробної флори внаслідок повторних курсів антибактеріальної терапії створює труднощі у лікуванні. До недавнього часу ці труднощі вирішували шляхом використання нових препаратів. Однак цей екстенсивний шлях зайшов у безвихідь через те, що мікроорганізми формують стійкість швидше,

ніж з'являються нові антибіотики. Вирішення проблеми є раціональне використання наявних препаратів. Є декілька способів інтенсифікації антибактеріальної терапії: використання фармакокінетичних властивостей антибіотиків, комбінація та ротація антибіотиків [6, 9].

З точки зору фармакокінетики можна виділити два типи антибіотиків: з постантибіотичним ефектом і часозалежною дією. Ефективність препаратів першого типу залежить від пікової концентрації у крові та її відношення до мінімально подавляючої концентрації. До них відносяться аміноглікозиди і ФХ (частково – карбапенеми). До препаратів із часозалежною дією відносять β -лактами (пеніцилін, цефалоспорины і карбапенеми). Ефективність препаратів цього типу залежить від періоду підтримки їх концентрації у крові на рівні, вищому за мінімально інгібуючу концентрацію. Виходячи з таких особливостей, препарати першого типу краще застосовувати великими дозами, а антибіотики другого типу – меншими дозами, але частіше (можливо, у режимі епізодичної інфузії). Хінолони, зокрема ФХ, не мають аналогів у природному середовищі, що забезпечує їх високу активність стосовно полірезистентних штамів мікроорганізмів [6]. Випадки формування резистентності мікроорганізмів після їх тривалого вживання не описані.

Механізм дії ФХ полягає в інгібуванні ДНК-гірази, що приводить до блокування реплікації ДНК і синтезу білка мікроорганізму, забезпечуючи швидку бактерицидну дію. Резистентність до ФХ виникає дуже рідко, лише внаслідок хромосомних мутацій бактерій. Синьогнійна паличка помірно чутлива до ФХ, найбільше – до ципрофлоксацину. ФХ III і IV покоління мають високу антипневмококову активність, тому інколи їх називають респіраторними [7, 11].

Деякі препарати IV покоління (тровафлоксацин, моксифлоксацин, клінафлоксацин) активні стосовно анаеробів, зокрема *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., і метицилінрезистентних штамів стафілококів (MRSA). Це дає можливість застосовувати їх у випадках змішаних інфекцій для монотерапії. Інші ФХ, у тому числі левофлоксацин (Флоксіум), які мають недостатню антианаеробну активність під час лікування хворих із змішаною аеробно-анаеробною інфекцією, необхідно поєднувати з антианаеробними препаратами, зокрема з лінкозаминами або нітроїмідазолами.

Опіковим хворим з ІТУ >60 од. призначали Флоксіум разом з Орнізолом. Така комбінація впливає на більшість вірогідних патогенних мікроорганізмів. Необхідно мати на увазі різні періоди виведення ФХ з організму. Так, період напіввиведення (T_{1/2}) ципрофлоксацину становить 3-5 год, офлоксацину і ломефлоксацину – 5-7 год, пефлоксацину – 6-10 год, ФХ III-IV покоління, до яких належить Флоксіум, – 10-12 год [4]. Тривалий період напіввиведення і наявність постантибіотичного ефекту дають можливість призначати ФХ один-два рази на добу, що сприяє комплаєнсу [10].

Хворі добре переносять ФХ. Частота небажаних реакцій під час їх застосування, за даними І.Г. Березнякова, коливається у межах 3-20% [2]. Під час спостережень виражені побічні реакції

ми зареєстрували лише у 3,4% хворих. Ми зафіксували такі небажані реакції при застосуванні ФХ: з боку шлунково-кишкового тракту – печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту в одного хворого з основної групи; нудота, блювання і діарея також в одного хворого з групи порівняння. До початку застосування ФХ гіпертермія у постраждалих основної групи становила 37,5-38°C, при цьому середня температура тіла була 37,9±0,12°C. На четверту добу терапії середня температура тіла знизилася до 37,1±0,07°C, а наприкінці лікування – 36,86±0,06°C, що нижче за початкові значення. Після закінчення лікування температура тіла нормалізувалася у 65% обпечених, у 23% вона не перевищувала субфебрильних значень і залишилася підвищеною у 12% хворих.

До початку лікування всі постраждалі мали значний гнійний уміст на рівних поверхнях. На четверту добу терапії значний гнійний уміст залишався лише у 12% хворих, він був помірним у 69%, набув серозно-гнійного характеру в 19%. До кінця лікування незначний рановий уміст виявили у 60% обпечених, помірний серозно-гнійний – залишався в ранах у 19% хворих і лише у 12% пацієнтів уміст ран зберігав гнійний характер. У двох обпечених з інфікованими дермальними поверхневими опіками 25 і 30% поверхні тіла після призначення Флоксіуму разом з Орнізолом за короткий час рани звільнилися від гнійного вмісту і некротичного струпу, почалася самостійна епітелізація. В постраждалого з термоінгаляційною травмою пневмонія не розвинулася. Рани хворих з глибокими опіками до 10% поверхні тіла і пневмонією були підготовлені до аутодермопластики. До кінця лікування клініко-рентгенологічних показників пневмонії у них не виявили.

У 14 постраждалих з глибокими опіками 10-20% поверхні тіла й у двох хворих з площею глибокого ураження 25% поверхні тіла препарати ФХ і Ф+О показали 100% ефективність.

У всіх цих хворих на тлі лікування ФХ рани були підготовлені до аутодермопластики за 14-16 діб, що дало можливість виконати операції в оптимальні терміни. Крім того, у 6 хворих клініко-рентгенологічних ознак пневмонії після проведеного курсу лікування ФХ не виявили.

Препарати Ф+О виявилися неефективними у двох хворих, яким їх призначили у період токсемії. Незважаючи на лікування, в одного хворого розвинулося нагноєння опікових ран резистентними до ФХ штамами мікроорганізмів, що потребувало призначення антибіотиків резерву. Препарати не виявили позитивного впливу на інфекцію залишкових ран в іншого хворого. У цілому клінічний ефект спостерігався у 23 із 25 хворих основної групи, що становило 92%. У хворих групи порівняння перед початком лікування ФХ визначали гіпертермію до 38°C, з них у 5 хворих з ознобом. Через 3 доби після початку лікування у 23 обпечених (65,7%) відбулося зниження температури тіла, а на дев'яту добу лікування ФХ температура тіла зменшилася у 29 хворих (82,86%), причому у 20 постраждалих (57%) вона повністю нормалізувалася. На третю добу і до кінця лікування озноб не спостерігався у жодного хворого. В одного хворого перед призначенням ФХ була виражена гіперемія навколо опікових ран,

Таблиця 1. Частка резистентних мікроорганізмів стосовно загальної кількості проб, %											
Мікроорганізми	Амікацин	Гентаміцин	Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Левовфлоксацин	Цефтріаксон	Цефтазидим	Цефепім	Меропенем	Іміпенем	Ванкоміцин
A. baumannii	8	41		100		75	41	25	0	0	
E. coli	90	88	100	95	80	40	20	20	0	0	
K. pneumoniae	88	77	100	100	70	100	56	33	0	0	
P. aeruginosa	72	83	95	94	92		50	6	44	41	
P. mirabilis	36	85	50	64	57	86	0	29			
E. faecalis		100	100	50	66						100
S. aureus	70		70	41					0		100

Таблиця 2. Біохімічні показники крові під час застосування ФХ, М±m						
Досліджувані показники	Одиниці виміру	Періоди дослідження				Показники здорових осіб, n=20
		До застосування препаратів		Після застосування препаратів		
		Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	
Загальний білок	г/л	67,45±4,17	68,22±3,71	68,71±3,05	68,12±3,62	70,00±4,90
Сечовина	ммоль/л	9,51±0,57	9,14±0,63	7,71±2,12	7,67±1,53	7,50±0,90
Креатинін	ммоль/л	79,25±3,02	79,02±3,56	77,51±2,12	77,67±3,17	77,50±2,02
Білірубін	мкмоль/л	22,03±0,27*	21,41±0,83*	17,04±0,29*	17,34±0,67*	12,00±0,87
АСТ	ммоль/л	0,37±0,15	0,38±0,19	0,40±0,21	0,41±0,14	0,40±0,05
АЛТ	ммоль/л	0,29±0,12	0,30±0,16	0,31±0,15	0,32±0,10	0,30±0,07
Коефіцієнт де Ритиса	у. о.	1,27	1,26	1,29	1,28	1,29
Глюкоза	ммоль/л	4,51±0,17	4,51±0,17	4,75±0,21	4,75±0,21	5,25±0,37

*p<0,05 порівняно з показниками здорових осіб.

*p<0,05 порівняно з показниками здорових осіб.

наприкінці лікування перифокальне запалення ран регресувало. На початку лікування у 92% обпечених виявили гнійний уміст з ранової поверхні. На третю добу лікування у 23% хворих рановий уміст був мізерним. У 27% пацієнтів рановий уміст набув серозно-гнійного характеру, у 10% – серозного, у 40% залишався гнійним. До кінця спостереження в ранах значно зменшилася кількість виділень (68% хворих), у 12% хворих вони залишалися гнійними, у 10% – серозно-гнійними, у 12% – серозними. В 11 обпечених з обмеженими глибокими опіками до 10% поверхні тіла клінічна ефективність препаратів становила 100%. У 3 хворих (8,57%) з поширеними опіками, яким ФХ призначили в період гострої опікової токсемії, лікувального ефекту не досягнули: в одному випадку ФХ відмінили через побічні ефекти, в інших – ФХ не привели до позитивної клінічної динаміки. У хворого з абсцедуючою пневмонією за допомогою ФХ відбулося клінічне видужання. Добрий клінічний ефект отримали у 91,43% хворих.

Ми провели біохімічні дослідження периферичної крові хворих, у яких застосовували досліджувані препарати. У результаті встановили, що препарати не мають негативної дії на основні біохімічні показники гомеостазу в гострому періоді опікової хвороби (табл. 1).

Під час дослідження динаміки змін основних біохімічних показників у хворих групи порівняння не встановили достовірних відмінностей порівняно з показниками основної групи (табл. 2). При застосуванні досліджуваних препаратів встановили тенденцію до зниження клінічних проявів системної запальної реакції: вже на 3-5-ту добу відбувалася нормалізація кількості лейкоцитів і показників лейкограм периферичної крові, температурних реакцій, частоти пульсу і дихання.

До кінця курсу застосування препаратів встановлено зниження інтенсивності клінічних проявів ендотоксикозу. На тлі лікування Ф+О у периферичній крові обпечених визначали позитивні зміни: знижувався лейкоцитоз, майже зникав зсув формули вліво, збільшувалася кількість лімфоцитів, знижувалася швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) (табл. 3).

Таблиця 3. Показники клінічного аналізу крові на тлі лікування ФХ		
Досліджувані показники	До лікування	Після лікування
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	11,55±11,13	8,52±0,35
Паличкоядерні лейкоцити, %	15,45±1,54	8,73±0,79
Лімфоцити, %	21,92±1,77	26,38±1,65
ШОЕ, мм/год	46±3	31±3

Таблиця 4. Зміни мікрофлори опікових ран при застосуванні фторхінолонів, %												
Вид мікрофлори, висіяної з ран	Мікрофлора опікових ран до призначення ФХ						Мікрофлора опікових ран після призначення ФХ					
	Доба після травми						Доба після травми					
	3-я		7-ма		21-ша		3-я		7-ма		21-ша	
S. aureus	1	10	4	40	3	30	2	20	3	30	1	10
S. epidermidis	–	0	4	40	6	60	–	0	3	30	6	60
P. aeruginosa	8	80	4	40	3	40	8	80	7	70	8	80
E. coli	1	10	–	0	–	0	1	10	1	10	1	10
P. mirabilis	1	10	–	0	–	0	1	10	–	0	–	0
Streptococcus spp.					1	10						

Суттєвих змін у загальних аналізах сечі не виявили. Тільки у 5 хворих на тлі лікування в сечі були кристали (оксалати, фосфати). При застосуванні Ф+О у хворих не виявили протеїнурії, глюкозурії, гематурії або наростання лейкоцитів. У 3 хворих з лейкоцитурією її визначали і до призначення Ф+О, хворі мали сечові катетери.

Під час проведення мікробіологічних досліджень встановили, що застосування препарату Флоксіум сприяє зміні характеру мікрофлори опікових ран (табл. 4). При первинних дослідженнях в опікових ранах виявляли золотистий і епідермальний стафілокок

(52%), синьогнійну (27%) і кишкову паличку (17%), стрептокок (3%) та ін. Після застосування препарату відбулося зниження кількісних мікробіологічних показників обстежених хворих порівняно з первинними даними на 10-20-ту добу після травми (103 мікробних тіл на 1 г тканини проти 105) зі зниженням асоціативних форм мікроорганізмів. Усі мікроорганізми проявляли високу чутливість до досліджуваних препаратів.

Порівняння ФХ показало однакову стійкість мікроорганізмів до левофлоксацину, моксифлоксацину і гатифлоксацину. У хворих з традиційним лікуванням за рахунок пролонгованого утримання некротичних тканин на поверхні опікової рани зміна мікробного пейзажу була менш динамічною. У більшості випадків з ран висівали змішану флору у найбільш загрозливій для розвитку генералізованих інфекційних ускладнень асоціації – P. aeruginosa + стафілокок. Цю тенденцію відстежували протягом гострого періоду опікової хвороби й опікової септикотоксемії, що значно підвищувало ризик розвитку ранового сепсису в постраждалих.

Поєднання ускладнень з боку внутрішніх органів дає можливість говорити про розвиток у хворих поліорганної дисфункції, а в подальшому, при наростанні синдрому ендогенної інтоксикації, генералізації інфекції з розвитком сепсису з явищами поліорганної недостатності, що є основою несприятливих результатів лікування опікової хвороби. У ході проведеного дослідження цитолітичної активності аутологічної сироватки і її фракцій стосовно власних лейкоцитів установили, що основною пошкоджувальною дією володіє альбумінова фракція сироватки крові, а також фракція токсинів середніх розмірів (10-200 нм) мікробного походження (табл. 5).

Продовження на стор. 10.

О.М. Коваленко, к.м.н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця;
О.І. Осадча, к.б.н., ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»;
А.О. Коваленко, Центр термічних уражень і пластичної хірургії, КМКЛ № 2, м. Київ

Фторхінолони у хворих з опіками

Продовження. Початок на стор. 8.

клітин і неспроможності цих клітин сформувати адекватну функціональну відповідь на мікробні антигени. Внаслідок пригнічення активності внутріклітинних мікробіцидних ферментів НГ і моноцитів, а також порушення процесів фагоцитозу, ці клітинні структури згодом стають джерелом вторинної інтоксикації.

клітин і можливості реалізації їх функціональної активності на субкомпенсованому рівні у хворих обох груп. Ми провели дослідження активності лімфоцитів в аутоагресивних реакціях стосовно власних еритроцитів і антигенів шкіри, а також оцінили вплив на ці показники аутологічної сироватки та її фракцій (табл. 7).

Таблиця 5. Показники цитолітичної активності сироватки крові, М±m (%)					
Показники	Основна група		Група порівняння		Показники здорових осіб, n=20
	Періоди дослідження				
	До введення Ф+О	Після введення Ф+О	До введення Ф+О	Після введення Ф+О	
Цитолітична активність	62,22±4,11*	54,56±3,13*	64,17±1,15*	53,01±3,22*	20,50±0,90
Альбумінова фракція	67,56±1,54*	43,21±1,08*	67,03±3,23*	44,22±1,11*	17,47±0,84
Глобулінова фракція	34,47±1,50*	32,34±1,15*	35,12±1,23*	35,30±1,19*	12,67±0,47
Фракція сполук середніх розмірів (10-200 нм)	57,63±2,23*	49,21±2,22*	57,62±2,34*	48,15±2,17*	15,34±0,67
*p<0,05 порівняно з показниками здорових осіб.					

Таблиця 6. Показники функціональної активності НГ у НСТ-тесті, М±m (%)					
Досліджувані показники	Періоди дослідження				Показники здорових осіб, n=20
	Основна група		Група порівняння		
	До введення Ф+О	Після введення Ф+О	До введення ФХ	Після введення ФХ	
Спонтанний НСТ-тест	25,22±0,45*	17,03±0,34*	26,12±0,56*	17,78±0,27	9,50±0,69
Індукований НСТ-тест	4,27±0,27*	9,44±0,22	4,89±0,34	9,29±0,67	10,71±0,35
Індекс стимуляції	-20,95	-7,59	-21,23	-8,49	1,21
*p<0,05 порівняно з показниками здорових осіб.					

Застосування Ф+О приводило до зниження активності фракції токсинів середніх розмірів у реалізації цитолітичної дії аутологічної сироватки, що, на нашу думку, пов'язане зі зниженням вмісту мікробних токсинів. Такі тенденції визначають збереження систем природної детоксикації на субкомпенсованому рівні, що проявляється у зниженні цитолітичної активності альбумінової фракції. Аналогічну тенденцію відмітили у хворих групи порівняння. При вивченні функціональної активності НГ у НСТ-тесті мало місце значне підвищення показників спонтанного НСТ-тесту, що відображає рівень функціональної активності НГ in vivo, при зниженні показників активності НГ в індукованому НСТ-тесті, характеризує потенційну активність фагоцитуючих клітин і розглядається як біохімічний критерій їх здатності до завершення фагоцитозу (табл. 6). Індекс стимуляції становив -20,95. Це свідчить про значну декомпенсацію фагоцитуючих клітин і їх функціональну неспроможність до завершення фагоцитозу.

Застосування Ф+О сприяє збереженню функції фагоцитуючих клітин, що на субкомпенсованому рівні проявляється у підвищенні показників індукованого НСТ-тесту у хворих основної групи порівняно з початковими показниками й оптимізації індексу стимуляції, який становив -7,59. Отримані результати свідчать про те, що застосування Ф+О і ФХ сприяє зниженню токсичного і мікробного навантаження на фагоцитуючі клітини. Це створює умови для оптимізації показників функціональної активності фагоцитуючих

Таблиця 7. Показники активності лімфоцитів в аутоагресивних реакціях стосовно власних еритроцитів у хворих основної групи, М±m			
Досліджувані показники	Показники здорових осіб, n=20		Показники здорових осіб, n=20
	До застосування препаратів	Після застосування препаратів	
Показники спонтанної реакції	21,22±0,53*	20,67±0,54*	15,34±0,45
Цільна аутологічна сироватка	47,11 1,12*	34,23 1,12*	20,50 0,90
Альбумінова фракція	42,07±0,97*	37,14±1,02*	17,47±0,84
Глобулінова фракція	22,10±1,12*	25,24±1,07*	12,67±0,47
Фракція сполук середніх розмірів (10-200 нм)	58,12±1,15*	39,12±1,14*	15,34±0,67
*p<0,05 порівняно з показниками здорових осіб.			

Таблиця 8. Показники проліферативної активності лімфоцитів в аутоагресивних реакціях порівняно з антигенною шкірою у хворих основної групи, М±m			
Досліджувані показники	Показники здорових осіб, n=20		Показники здорових осіб, n=20
	До введення препарату	Після введення препарату	
Показники спонтанної реакції	2,45±0,12	2,12±0,17	2,23±0,34
Цільна аутологічна сироватка	5,67±0,22*	4,22±0,45*	2,11±0,12
Альбумінова фракція	2,32±0,19	2,07±0,15	1,7±0,14
Глобулінова фракція	7,56±0,34*	6,34±0,22*	2,01±0,11
Фракція сполук середніх розмірів (10-200 нм)	5,67±0,22*	2,07±0,15	1,9±0,10
*p<0,05 порівняно з показниками здорових осіб.			

У результаті проведених досліджень ми встановили, що у хворих з важкими опіками відбувається значне підвищення активності лімфоцитів в аутоагресивних реакціях стосовно власних еритроцитів під впливом аутологічної сироватки крові. При цьому у хворих основної групи значну стимулюючу дію на показники активності лімфоцитів мала фракція токсинів середніх розмірів (10-200 нм) мікробного

походження. Також встановлено тенденцію до підвищення проліферативної активності лімфоцитів у присутності сольового екстракту антигена здорової шкіри та глобулінової фракції (табл. 8).

Мікробні токсини характеризуються значними сенсibiliзуючими властивостями на лімфоцити периферичної крові постраждалих від опіків. У комплексі з тканинними антигенами вони є поліклональними активаторами В-лімфоцитів. Це є причиною відміни толерантності В-лімфоцитів до власних антигенів, розвитку імунної відповіді за Т-незалежним типом, що призводить до розвитку аутоагресивних реакцій при опіковій хворобі. У результаті застосування Ф+О спостерігалось значне зниження активності лімфоцитів в аутоагресивних реакціях стосовно власних еритроцитів за наявності фракції токсинів середніх розмірів у хворих основної групи і проліферативної активності за наявності глобулінової фракції. На нашу думку, це свідчить про зниження концентрації чинників мікробної сенсibiliзації лімфоцитів. Важливим є і той факт, що деякі ФХ (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, еноксацин, моксифлоксацин) поряд з парентеральним (внутрішньовенним) вживанням можна застосовувати ентерально, що показано для тривалої терапії [12].

Зокрема, у хворих з ІТУ 30-60 од. ми застосовували так звану ступеневу терапію: на початку лікування препарати призначали парентерально, після поліпшення стану хворого і переведення його з реанімаційного до опікового відділення переходили на пероральне призначення цього (або подібного) ФХ. Під час досліджень доведено ефективність застосування Ф+О і препаратів

при лікуванні Ф+О становила 85%, гатифлоксацином — 83,7%, при цьому ерадикація *S. aureus* становила відповідно 93 і 95%, а *S. pyogenes* — 93 і 92%. До безперерних переваг левофлоксацину (Флоксіуму) відноситься його добра переносимість. Нові ФХ характеризуються швидким і повним усмоктуванням із шлунково-кишкового тракту. Біодоступність цих препаратів зазвичай перевищує 80% (левофлоксацину — >95%). Отримані дані показали, що терапія ФХ, Ф+О є ефективною, її добре переносять хворі при лікуванні ускладнених опіків.

Спектр антимікробної активності Флоксіуму й Орнізолу охоплює майже всіх збудників захворювань, а оптимальні фармакокінетичні властивості й фармакодинамічні характеристики пояснюють доведену під час контролюваних клінічних досліджень високу ефективність цих препаратів.

Висновки

1. Проведені дослідження показали високу клінічну ефективність комбінації препаратів Флоксіум і Орнізол при лікуванні хворих з поширеними та глибокими опіками за наявності клінічних симптомів системної запальної реакції.

2. Курсове призначення препаратів Флоксіум і Орнізол опіковим хворим сприяло зниженню клінічних проявів системної запальної реакції, якісних і кількісних показників мікробного забруднення ран, ступеня поліорганної недостатності, мікробного навантаження на лейкоцити периферичної крові; оптимізації функціональної активності НГ у НСТ-тесті; збереженню активності систем природної детоксикації на субкомпенсованому рівні, а також зниженню мікробної сенсibiliзації лімфоцитів, що визначає зменшення активності лімфоцитів в аутоагресивних реакціях.

5. Використання Флоксіуму з Орнізолом — це один з можливих безпечних способів підвищення ефективності антибіотикотерапії під час лікування нозокоміальної інфекції в опіковому відділенні в умовах полірезистентної флори.

Література

- Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Сепсис у обожженных: вопросы диагностики профилактики и лечения // Инф. и антимикроб. тер. — 2001; № 3. — С. 74-76.
- Березняков И.Г. Фторхинолоны — уникальный класс антибактериальных средств // Клиническая антибиотикотерапия. — 2001. — № 4 (12). — С. 14-17.
- Крутиков М.Г. Инфекция у обожженных: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение. Автореф. дис. ... док. мед. наук. М., 2005. — 36 с.
- Посохова К., Викторов О., Мальцев В., Шараева М. Фторхинолоны: основы эффективного та безопасного застосування // Ліки України. — 2004. — № 1 (78). — С. 14-23.
- Ткачик И.П. Оптимизация антибактериальной терапии стафилококковых инфекций в хирургической практике / И.П. Ткачик // Клиническая хирургия. — 2010. — № 2. — С. 26-14.
- Чоп'як В.В., Федоров Ю.В. Особливості застосування фторхінолонів у клінічній практиці // Новості медицини і фармації. — 2005. — № 10. — С. 16.
- Юрочко Ф. Современные аспекты применения моксифлоксацина. Обзор. // Медицина світу. — 2005, июль. — Т. XIX. — № 1. — С. 53-66.
- Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am J Respir Crit Care Med. — 2005 — Vol. 171. — P. 388-416.
- Effects of gatifloxacin and levofloxacin on rates of hypoglycemia and hyperglycaemia among elderly hospitalized patients / T. Lodise, J. Graves, C. Miller et al. // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27, № 11. — P. 1498-1505.
- Hollander J., Fuursted K., Verbrugh H., Mouton J. Duration and Clinical Relevance of Postantibiotic Effect in Relation to the Dosing Interval // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 1998, Vol. 42. — P. 749-754.
- Gatifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. M. Perry, D. Ormrod, M. Hurst et al. // Drugs. — 2002. — Vol. 62. — P. 169-207.
- Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randomized study / G.A. Tarshis, B.M. Miskin, T.M. Jones et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45. — P. 2358-2362.