ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00971

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Нодира Мухторовна Маматова
Доцент Ташкентского педиатрического медицинского института

Махмуда Набиевна Агзамова
Доцент Ташкентского педиатрического медицинского института

Шахло Шавкатовна Касимова
Ассистент Ташкентского педиатрического медицинского института

АННОТАЦИЯ

В данном обзоре будет рассмотрен вопрос о применении антибактериальных препаратов класса хинолонов, в частности фторированных (ФХ), при лечении госпитальных хирургических инфекций у детей в условиях хирургического стационара. Начиная с 1986 года клинические данные по эффективности и переносимости ФХ (ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина) показывают возможность и обоснованность их применения у детей для лечения тяжелых инфекций при неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии (АБТ), полирезистентности возбудителей инфекции и при сохранении их чувствительности к фторхинолонам (ФХ).

Ключевые слова: антибактериальной, фторхинолоны (ФХ), терапия, инфекция, педиатрия.

ANALYSIS OF EFFICIENCY OF ANTIMICROBIAL THERAPY OF HEAVY-DEPENDENT HOSPITAL SURGICAL INFECTIONS IN CHILDREN WITH FLUORKHINOLON

ABSTRACT

In this review, we will consider the use of antibacterial drugs of the quinolone class, in particular fluorinated (PX), for the treatment of hospital-acquired surgical infections in children in a hospital setting. Since 1986, clinical data on the efficacy and tolerability of FH (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin) have shown the feasibility and validity of their use in children for the treatment of severe infections with the ineffectiveness of standard antibiotic therapy regimens (ABT), multiresistance of infection pathogens, and maintaining their sensitivity to fluoroquinolones (FH)

Keywords: antibacterial, fltoroquinolones (FH), therapy, infection, pediatrics.

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00971

ВВЕДЕНИЕ

Терапия тяжелых форм, госпитальных и инфекционных осложнений – одна из наиболее сложных проблем в неотложной педиатрии. Эта проблема осложняется не только высокими требованиями к переносимости и безопасности лекарственных средств у детей, но и полирезистентностью госпитальной флоры [5,18]. Этому способствует стремительное увеличение количества зарегистрированных в Узбекистане антибактериальных препаратов. Все вышеперечисленное ставит перед педиатром непростую задачу в выборе приемлемых антибактериальных препаратов при лечении госпитальных инфекций у детей, несмотря на впечатляющий «антибактериальный арсенал» препаратов.

ЛИТЕРАТУРА И МЕТОДОЛОГИЯ

Известно, что фторхинолоны, на основании экспериментальных данных о хондротоксичности для неполовозрелых животных (осложнение носит видоспецифичный характер и проявляется на щенятах, собак породы Бигль, в возрасте от 2,5 до 8 мес.), противопоказаны для применения в педиатрической практике. Начиная с 1986 года клинические данные по эффективности и переносимости ФХ (ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина) показывают возможность и обоснованность их применения у детей для лечения тяжелых инфекций при неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии (АБТ), полирезистентности возбудителей инфекции и при сохранении их чувствительности к ФХ [2,12,26,29,31]. В целом отмечается хорошая переносимость ФХ у детей, низкий риск нежелательных реакций со стороны суставов (артропатий).

Нефторированные хинолоны (НФХ – налидиксиновая, оксолиниевая, пипемидиевая кислоты) в экспериментах на щенках также проявляют артротоксичность. Эти препараты, еще до установления факта повреждения хряща (факт установлен в 1977-78 годах), достаточно широко применялись в педиатрии, в том числе и среди детей раннего возраста. За длительный период времени (с 1962 года) не выявлено случаев тяжелого, тем более необратимого, повреждения ткани хряща, как во время терапии, так и по данным катамнеза [4,6,7,25,29,31].

В связи с проблемой артропатий, на основании экспериментальных данных о НФХ и ФХ, неясна логика возрастных противопоказаний к применению НФХ у детей: налидиксиновая кислота - до 3-х месяцев,

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00971

пипемидиевая - до 1 года, оксолиниевая - до 2 лет. Четких обоснований именно этих сроков не приводится в литературе. Для более старших возрастных групп ограничений нет (в отличие от ФХ). Вместе с тем все три НФХ характеризуются высокой экспериментальной хондротоксичностью и с позиций доказательной медицины более уязвимы, чем ФХ [8,9,10,12,18,28,29].

К началу 2004 года эффективность применения ФХ оценена с положительными результатами более чем у 10000 детей, в том числе новорожденных и детей первого года жизни [2,11,15,19,25,27,30,31]. При этом не получено данных о повреждении ФХ хрящевой или костно-мышечной ткани, нарушениях роста и развития пациентов, включая данные катамнеза. В Японии было проведено специальное клиническое исследование по оценке безопасности и эффективности норфлоксацина у детей, и этот ФХ с 1992 года разрешен в Японии для применения в педиатрии [1,3,7,12,13].

Основанием для применения ФХ у детей были:

1) высокая эффективность при лечении тяжелых генерализованных инфекций у взрослых пациентов;

2) в целом, хорошая переносимость ФХ среди взрослых больных;

3) большой клинический опыт по применению НФХ у детей без выявления каких-либо нарушений со стороны костно- суставной системы (с 1962года);

4) тяжелые инфекции с неэффективной стандартной антибиотикотерапии (АБТ), при полирезистентности возбудителей с чувствительностью их к ФХ.

В опубликованной в 1994 году монографии [26] подробно рассмотрен вопрос о возможности применения ФХ и НФХ у детей и подростков. Одно из важных моментов монографии: неполовозрелые собаки (щенки любых пород) и грызуны (в первую очередь крысы) при оценке артротоксичности хинолонов не являются адекватной моделью для переноса данных эксперимента в клинику. Это положение рассматривается на примере налидиксиновой кислоты - препарата с наиболее высокой артротоксичностью: «Ни крысы, ни собаки не являются моделью, определяющей возможную токсичность (артротоксичность) налидиксиновой кислоты для человека» и «эти результаты предполагают, что артропатия, связанная с хинолонами (у животных), не наблюдается у детей, даже после длительных курсов терапии» [26]. В монографии приводится серия клинических работ по успешному применению ФХ в педиатрии и анализ переносимости препаратов, в том числе с точки зрения артралгий и артропатий. Несмотря на этого, некоторыми ведущими мировыми и российскими

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00971

педиатрами отмечается о преувеличенной опасности артротоксичности ФХ у детей.

На сегодняшний день ФХ применяют в лечении детей разных возрастных групп с тяжелыми инфекциями: пневмонии, менингит, сепсис, бактериальные диареи [2,5,6,11,12,15,18,19,27].

Проводить литературный анализ применения фторхонолонов, по жизненным показаниям у детей с тяжелой хирургической госпитальной инфекцией в условиях хирургического стационара.

По данным проводимых исследований включены 23 пациента: перенесших абдоминальные операции по поводу кишечной непроходимости - 4, разлитого перитонита - 5, травматического разрыва кишечника - 2 и пищевода - 1; вмешательства по поводу травм головного мозга (трепанации черепа) с гематомами различной локализации - 5, с дренированием по Аренту – 3; урологических операций по поводу врожденного уретерогидронефроза (III—IV степень, ХПН, уросепсис) - 3. Средний возраст детей составил 5,7+1,3 лет (n-23).

Пациенты составили 3 основные группы:

1-я с абдоминальной патологией (n=12), 7 из них находились на ИВЛ;

2-я с нейрохирургической патологией (n=8), на ИВЛ-4;

3-я с урологической патологией (n=3), на ИВЛ -1.

Было проведено проективное исследование с изучением бактериологического анализа различных сред больного (зев, мокрота, моча, кал, рана, интубационная трубка, кровь, содержимое из дренажей). Микробиологический мониторинг проводился в течение 48-72 часов.

Из 23 больных 12 пациентов (52,2%) находились на респираторной поддержке на вентиляторах «SAVINA» и «SULLA». Длительность респираторной поддержки у этой категории больных составила в среднем 15,1±3,5 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дети 1-й группы с абдоминальной патологией относились к категории самых тяжелых, неоднократно им были проведены повторные операции по поводу развития интраабдоминальных инфекций (межкишечные абсцессы, продолженный перитонит, несостоятельность кишечного анастомоза). В средах из дренажей брюшной полости высевались полирезистентные Гр- бактерии кишечной группы: E.coli (3), E.faecalis (4), P.aeroginosa (7), Enterobacter (2). Все пациенты получали антибиотикотерапии (АБТ) согласно данным

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00971

микробиологического мониторинга - в основном, это Цефолоспоринов III-IV поколения в комбинации с Аминогликозидов III поколения (+ метронидазол).

Пациенты получали несколько курсов АБТ (от 2 до 3-х), но при отсутствии эффекта от предшествующей антимикробной терапии, на фоне прогрессирования интоксикации, с развитием гнойных очагов в брюшной полости, развитием хирургического сепсиса с явлениями полиорганной недостаточности, больные данной группы были переведены по жизненным показаниям на фторхинолоны (ФХ). Обоснованием для перевода больных на ФХ были:

1. Прогрессирующее ухудшение состояния.
2. Отсутствие эффекта от предшествующей АБТ.
3. Высокая чувствительность микроорганизмов к ФХ.

В последующих бактериологических посевах из различных дренажей больного высевалась полимикробная резистентная госпитальная флора (P.aureginosa – 10, Enterobacteriaceae - 4, E.coli - 5), высокочувствительная к ФХ. Рост резистентной синегнойной палочки нарастал. Однако, ФХ сразу в эмпирическую терапию госпитальных инфекций не вводили, оставляя их препаратами 2 ряда (или резерва). Ухудшение состояния пациента на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных явилось обоснованным переводом больных на ФХ. В связи с этим левофлоксацин (Лефлоцин, «Юрия-фарм», Украина), как в изолированном применении, так и в комбинации с метронидазолом (возможно сочетание с Аминогликозидами III поколения) был назначен для лечения интраабдоминальных инфекций у больных в разные сроки заболевания. Комбинированная антимикробная терапия применялась у детей с тяжелым течением госпитальной инфекции с вовлечением в синдром полиорганной недостаточности более 2-3 органов. У больных этой группы наиболее часто развивались недостаточности органов сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы и ЖКТ.

Энтеральная недостаточность - одна из основных причин сохраняющейся эндогенной интоксикации, синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), септического шока и полиорганной недостаточности. При энтеральной недостаточности развиваются:

1. Критические нарушения водно-электролитного баланса.
2. Циркуляторная гипоксия кишечной стенки.
3. Дисбактериоз с проксимальной микробной колонизацией ЖКТ.

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00971

4. Значительное нарушение антиоксидантной защиты, местного иммунитета и барьерной функции слизистой, феномен прогрессирующей «бактериальной транслокации».

На этом фоне происходит снижение барьерных свойств кишечной стенки с развитием восходящего дисбиоза, явлений эндогенной микробной интоксикации за счет повышенного образования биологически активных веществ, цитокинов и транзиторной транслокации микробов в кровь. Поэтому в данной группе в 83,3% случаев проводилась комбинированная антимикробная терапия, направленная на подавление как анаэробной, так и аэробной инфекции. Хочется отметить, что на фоне развития хирургического сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности, 7 пациентов находились на респираторной поддержке. Ближайший послеоперационный период в этой подгруппе детей осложнился присоединением вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП). Из интубационной трубки этих больных высевалась полирезистентная госпитальная флора: Stafilococcus aureus-1, Klebsiella-5, Pneumonia aureginosa-2, также высокочувствительная к ФХ. При лечении лефлоцином в дозе 20 мг/кг/сут. каждые 12 часов внутривенно в комбинации с метронидазолом (нетромицином 7-8 мг/кг/сут. 2 раза) хороший клинический эффект (снижение температуры и интоксикации, отсутствие отрицательной рентгенологической динамики, нормализации лабораторных показателей) получен в 86,5 % случаях. Полная элиминация микробов или бактериологический эффект был достигнут в 73,3% случаях. 2-е пациентов погибли при прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне продолженного перитонита, хирургического сепсиса и неоднократных релапаротомий (одним из них был годовалый ребенок с основной патологией - закрытая травма живота, разрыв кишечника, каловый перитонит, который скончался на 37 день болезни).

2-я группа - нейрохирургическая, в основном, была представлена детьми с мозговой комой II-III степени, находящихся на ИВЛ (n=4). Послеоперационный период осложнился развитием вторичного гнойного менингита. Из дренажей больных этой группы высевалась полирезистентная госпитальная флора: Klebsiella-2, P.aureginosa-4, Enterobacter-2, также высокочувствительная к ФХ. У детей, находившихся на респираторной поддержке, к 5 суткам развивалась клиника ВАП-пневмонии, из интубационной трубки этих больных высевалась полирезистентная госпитальная флора: S.aureus-2, Klebsiella-3, P.aureginosa-1. Развывшаяся инфекция была устойчива к

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00971

терапии различных комбинаций цефалоспоринов (ЦФ) в сочетании с аминогликозидами (АГ). После безуспешной предшествующей антибактериальной терапии, в основном, через 1-2 курса назначали лефлоцин. При лечении лефлоцином в дозе 20 мг/кг/сут. внутривенно в комбинации с цефтриаксоном хороший клинический эффект получен в 87,5% случаев. Полная элиминация микробов или бактериологический эффект был достигнут в 75% случаев. У 6 детей наблюдали выздоровление, у 1 ребенка в ходе лечения был получен терапевтический эффект, однако имел место рецидив инфекции - после удаления дренажа и повторного назначения лефлоцина достигнуто выздоровление. Еще 1 пациент погиб после неоднократных нейрохирургических операций вследствие открытых черепномозговых травмах, мозговой комы на фоне вторичного гнойного менингоэнцефалита и госпитальной пневмонии.

3-я группа уро-нефрологическая с инфекцией мочевыводящих путей. Данная группа представлена пациентами с врожденной аномалией МВП - уретерогидронефрозом III-IV степени, ХПН. Состояние детей после пластических урологических операций в раннем послеоперационном периоде ухудшилось вследствие обострения уросепсиса с развитием полиорганной недостаточности. В моче, кале, из дренажных трубок больных высеяна полирезистентная флора: Enterobacter spp.-2, P.aureginosa-1, E.coli-1, Proteus mir.-2, Candida alb.-1 (кроме Candida alb.). Данная микрофлора имела высокую чувствительность к ФХ. После безуспешной предшествующей антимикробной терапии в схему лечения был включен лефлоцин. Терапевтический эффект был достигнут в 100% случаев, в том числе и по данным микробиологических исследований. Ни один пациент данной группы не погиб в ходе лечения. В процессе исследования и лечения выявлено, что при прогрессирующих хирургических госпитальных инфекционных осложнениях в раннем послеоперационном периоде у детей высевались микробные ассоциации, включающие 2 и более условно-патогенных микроорганизмов в 51,2% случаев. Эффективность терапии лефлоцином в чистом виде и в виде комбинаций составила 87%. Комбинированная антимикробная терапия применялась у детей с тяжелым течением госпитальной инфекции с вовлечением в синдром полиорганной недостаточности более 2-3 органов. Летальность 13% (3 детей). Смерть пациентов была обусловлена основной тяжелой хирургической патологией, иммуннодефицитным состоянием с последующим развитием госпитальных инфекционных осложнений. Как было отмечено выше, при

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00971

безуспешной предшествующей антимикробной терапии (2-3 курса) переходили обоснованно (на основании микробиологического мониторинга - с точки зрения доказательной медицины) на лечение лефлоцином, учитывая высокую чувствительность выявленных Гр- микроорганизмов к нему. На фоне терапии у пациентов не отмечалось жалоб на боли в области суставов, не выявлено отечности и болезненности в области суставов. У выздоровевших детей по данным клинических и рентгенологических исследований не отмечено нарушений в развитии костной системы, наличия артропатий или увеличения объема суставов. Последующий контроль в течение 10 месяцев не обнаружил каких-либо отклонений от нормы в развитии детей. 9 пациентов были проконтролированы в течение 2 лет- заболеваний или отклонений от нормы в развитии костно-суставной системы не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные из изученной литературы, на основании микробиологического анализа, клинико-лабораторных и рентгенологических исследований свидетельствуют о достаточно высокой эффективности лефлоцина в лечении жизнеугрожающих хирургических госпитальных инфекций у детей в раннем послеоперационном периоде в условиях хирургического стационара. Эффективность антимикробной терапии составила 87%. Представленные изученные литературные данные по назначению лефлоцина совпадают со многими мировыми исследованиями в педиатрии.

Таким образом, можно предполагать вполне обоснованным назначение лефлоцина больному ребенку с клиникой, прогрессирующей хирургической госпитальной инфекции, вызванной грамотрицательной флорой (перитонит, межкишечный абсцесс, сепсис, менингит), при отсутствии эффекта от предшествующей антимикробной терапии цефалоспоринов и аминогликозидов последних поколений + высокой чувствительности микроорганизма к ФХ. Считаем, что при наличии микробиологического подтверждения полирезистентных Гр- госпитальных штаммов (Enterobacter, P.aeruginosa, Klebsiella spp.) и случаев длительного пребывания больного в условиях хирургического стационара, лефлоцин показан в лечении вышеуказанных жизнеугрожающих состояний у детей.

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00971

REFERENCES

1. Деллинджер Э.П. Профилактическое применение антибиотиков в хирургии. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. -№ 3. – Том 3. – С. 260-265.
2. Егоров В.И., Цвилих С.М. Анализ послеоперационных осложнений лапароскопической холецистэктомии. // Эндоскопическая хирургия. – 1997. № 2. – С. 20-22.
3. Ершов А.Л. Этиологические и патогенетические особенности нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ. // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – 3: 69-73.
4. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. Руководство. Питер. – 2003, с. 371.
5. Ефименко Н.А., Хрупкин В.И., Хвещук П.Ф. и др. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия основнқх форм хирургических инфекций: Методические рекомендации. М.: ГВМУ МО РУ. – 2002. – 50 с.
6. Зайцев А. А., Белобородов В. Б. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: практическое руководство. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004, с. 130.
7. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. М.: МГУП. – 2002. – С. 270.
8. Зубков М.Н. Алгоритмы антибиотикотерапии тяжелых бактериальных инфекций, Российский медицинский журнал, 2009.
28. Исаков О.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. Москва. -2001. С. 369.
9. Кондена Р., Найхуса Л. Клиническая хирургия. Пер. с англ. М.: Прак- тика, 1998, с. 716.
10. Коротяев А.И., Бабичев С.А. «Медицинская микробиология, иммунология и вирусология» //Санкт-Петербург. - «СпецЛит».-2000г.
11. Кузин М.И., Вандяев Г.К, Вишневский В.А., Хлебников Е.П. и др. I/Методические рекомендации «Профилактическое применение антибактериальных препаратов в хирургии». 1985, -С. 20.
12. Марковская О.В., Штукатуров А.К., Насонова Н.П. Рациональная антибактериальная терапия у детей с термической травмой. Детский ожоговый центр ДГКБ № 9, г. Екатеринбург. Камбустиология, 23, 2004.

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00971

13. Навашин С.М., Фомина И.П. Рацион
Alvarez-Lerma F. modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in intensive care unit: ICU –Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med 2016 ; 22; 387-94/
14. Bonten M.J., Bergmans D.C. Nosocomial pneumonia // In: Mayhall C.G., ed Hospital Epidemiology and Infection Control 2nd. ed. Lippicott Williams & Wilkins; 2019:211-38
15. Brawn E.M. Empirical antimicrobial therapy of mechanically ventelated patients with nosocomial pneumonia // J. Antimicrob Chomother 2017. 40(4): 463-468.
16. Croce M.A., Fabian T.C., Schurr M.J. Using bronchoaveolar lavage to distinguish nosocomial pneumonia from systemic inflammatory response syndrome: a prospective analysis. J. Trauma 2015; 39 (6):1134-9.
17. Cunha B.A. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations // Med Clin North Am 2011 Jan; 85 (1): 79-114/
18. Develle J.G., Adler S., Azimi P.H., et all: Linezoled versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates // Pediatr infect Dis J 2013 Sep; 22 (9 supll):S158-63/
19. Gallego M., Valles J., Rello J. New perspectives in the diagnosis of nosocomial pneumonia . Curr Opin Pulm Med 2017; 3:116-9.
20. Griffin J.J., Meduri G.U. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. Med Clin North Am 2014; 78:1091-112.
21. Bejkin Ya.B., Shilova V.P., Rudno V.A. i dr. Mikrobnyj pejzazh i antibiotikorezistentnost' gospital'noj flory reanimacionnyh otdelenij g. Ekaterinburga. [Microbial landscape and antibiotic resistance of the hospital flora of the intensive care units of Yekaterinburg.] Informacionnyj pis'mo. Ekaterinburg, 2014 19 s.
22. Beloborodov V.B. Aktual'nye aspekty antimikrobnoj terapii hirurgicheskih infekcii [Actual aspects of antimicrobial therapy of surgical infections] // Hirurgiya 2014.-№1 – S. 24-28
23. Bogdanov M.B. Chernen'kaya T.V. Algoritmy i organizaciya antibiotikoterapii. [Algorithms and organization of antibiotic therapy] M.: Izdatel'kij dom Vidar. – M. – 2018. S 214.
24. Briskin B.S., Hachatrya N.N., Ionov S.A., Hmelevskij S.V. Antibakterial'naya terapiya v kompleksnom lechenie bol'nyh peretonitom. [Antibacterial therapy in the complex treatment of patients with peritonitis.] V knige: Antimikrobnaya terapiya tyazhelyh infekcii v stacionare. M.- 2017.- S 34-35.

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00971

25. Buyanov V.M., Rodoman G.V. Problemy profilaktiki nagnoenij posleoperacionnyh ran. [Problems of suppuration of suppuration of postoperative wounds.] // Hirurgiya 2016.- №9 - S.
26. Gostishchev V.K. Puti vozmozhnosti profilaktiki infekcionnyh oslozhnenij v hirurgii [Ways of the possibility of preventing infectious complications in surgery.].// Metodicheskie rekomendacii «Racional'nye podhody k profilaktike infekcionnyh oslozhnenij v hirurgii - 2017.-S 2-11.
27. Gulyaev A.E., Lohvickij S.V., Shirinsikij V.G. Antimikrobnaya profilaktika v hirurgii. [Antimicrobial prophylaxis in surgery.] M. 2016. – S 126.
28. Danysh F. Proniknovenie lekarstvennyh preparatov v central'nuyu nervnuyu sistemu [The penetration of drugs into the central nervous system]// Novosti farmacii i mediciny.- 2015. -№4 . – S.91-95.
29. Efemenko N.A., Guchev I.A., Sidorenko S.V. Infekcii v hirurgi. [Infections in surgeons.] Farmakoterapiya i profilaktika. Smolensk. 2014. S. 296.
30. Zubkov M.N., Zubkov M.M. Gospital'nye pnevmonii: etiologiya, patogenez, diagnostika, profilaktika i lechenie [Hospital pneumonia: etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment] // Consilium –Medicum.- 2019.-T. 2. - №1.- S.23-25.
31. Gel'fand B.R., Belocerkovskij B.Z., Procenko D.N. i dr. Rosijskaya associaciya specialistov po hirurgicheskim infekciyam (RASHI).[Russian Association of Specialists in Surgical Infections (RASHI).] Moskva. 2014.