

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

ВАЖНЕЙШИХ ИНФЕКЦИЙ В СТАЦИОНАРЕ

ХИРУРГИЯ



ИНФЕКЦИИ ОЖОГОВЫХ РАН:

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Краткое
информационное
пособие для
практических врачей



Научно-информационный центр ООО «АБОЛмед»

2008

Научно-информационный центр ООО «АБОЛмед»

ИНФЕКЦИИ ОЖОГОВЫХ РАН: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Краткое информационное пособие для практических врачей

2008

Одна из главных проблем комбустиологии – это инфекция ожоговых ран. Частота раневой инфекции коррелирует со степенью, площадью ожоговой раны и обусловлена, главным образом, нарушением барьерной и защитной функций кожных покровов и системной иммунной супрессией.

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

МИКРОБИОЛОГИЯ ОЖОГОВЫХ РАН

Выделяют два основных источника контаминации ожоговой раны – эндогенный (в основном, эндогенная флора кожи и ее дериватов), а также экзогенный, когда микробная контаминация происходит с окружающих предметов, медицинского инвентаря, а также от медицинского персонала. Трудно предположить, какой возбудитель играет решающее значение в развитии раневой инфекции, однако, как установлено рядом исследований, в первые часы и сутки после травмы с ожоговой раны чаще всего высеваются грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus*, коагулазаотрицательные стафилококки, *S. pyogenes*), представители эндогенной флоры больного. Через 5-7 дней характер микрофлоры существенно меняется – преобладают грамотрицательные бактерии, которые пока еще сохраняют чувствительность к основным антибиотикам. Если по каким-либо причинам – преимущественно консервативное лечение, тяжелое состояние пациента и др. – ожоговая рана остается открытой, и при

этом пациент получает антибиотики широкого спектра действия, патогмоничным является преобладание полирезистентных грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*), метициллин-резистентных стафилококков, *Enterococcus faecalis*, а в ряде случаев – патогенных грибов (*Candida albicans*, *Aspergillus* spp., *Mucor* spp.).

Наиболее значимые возбудители раневого сепсиса у ожоговых больных – это *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

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

Существует также ряд особенностей, обусловленных локализацией ожоговых ран. В первую очередь, имеются в виду ожоги дыхательных путей, значительно утяжеляющие состояние пациента и являющиеся 100% показанием к началу АБ-терапии, и ожоги области промеж-

ности. В последнем случае может происходить быстрая смена микрофлоры ожоговой раны, обычно представленной резидентными и факультативными грамположительными аэробными кокками, на высокопатогенных грамотрицательных возбудителей.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ ИНФЕКЦИИ ОЖОГОВЫХ РАН

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

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

растающей интоксикации. Черный цвет ожогового струпа характерен для грибковой инфекции – мукормикоза. Все же для точной верификации характера поражения желательно проводить гистологическое исследование биоптата.

Стратегическое значение инвазивной инфекции заключается в том, что ожоговая рана под действием возбудителей может «углубиться» – перейти в степень IIIб и IV. Следовательно, пациент будет нуждаться в аутодермопластике или другом способе оперативного закрытия раны. Это худшим образом отразится на продолжительности госпитализации, стоимости лечения и прогнозе заболевания. Грамположительная инфекция поверхностных ран и целлюлит¹, как правило, курабельны и не ведут к существенным изменениям тактики лечения.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖОГОВЫХ РАН

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

- ранней идентификации возбудителей,

¹ - при подозрении или верифицированной инфекции, вызванной метициллинустойчивыми грамположительными кокками (MRSA, MRSE), тактика лечения должна пересматриваться.

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

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

Биопсия раны, кюретаж и игольная аспирация (для жидкостных

очагов) являются единственно верными способами получения материала. Мазок, поверхностный соскоб не дают представления об истинных возбудителях патологического процесса. Биопсия может проводиться и после обработки раны агрессивными антисептиками, поскольку основная масса микробных тел находится на глубине 3-4 мм.

Достоверным показателем инвазивной инфекции является обнаружение более 100000 микробных тел или колония-образующих единиц (КОЕ) на грамм ткани. Количественный метод, несмотря на свои преимущества, все же не получил широкого распространения в клинической практике. Также было доказано, что один из важнейших объективных «ограничивающих» критериев сроков готовности ожоговой раны к аутодермопластике является число КОЕ в грамме ткани. Только достаточно «чистая» рана сможет без осложнений сыграть роль реципиента.

Помимо общеизвестных клинических признаков сепсиса, **документально подтвержденная бактеремия** у ожоговых больных является абсолютным показанием к интенсивному лечению.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ ОЖОГОВЫХ РАН

Для больных с ограниченными поражениями существуют рекомендации по выбору местной и системной терапии инфекционных осложнений. Данные положения не подходят для больных с обширными инфицированными ожогами и сепсисом, особенно вызванным грамотрицательными бактериями.

Выбор метода терапии инфекций ожоговых ран

Диагноз	Местная терапия	Введение антибиотиков и антисептиков под струпу	Системная антибиотикотерапия	Хирургическое лечение
«Чистые» ожоги	Серебра сульфадиазин или серебра нитрат	Нет	Нет	Хирургическая обработка
Поверхностная инфекция или колонизация бактериями	Серебра сульфадиазин/ мафенида ацетат	Нет	Нет	Хирургическая обработка
Инвазия ^a грамотрицательных микроорганизмов	Мафенида ацетат	Да	Нет/ Да ^c	Иссечение пораженных тканей до фасции
Инвазия ^a грамположительных микроорганизмов с клиникой гнойного воспаления	Серебра сульфадиазин	Нет	Да	Вскрытие и санация очагов
Инвазия ^a грамположительных микроорганизмов без нагноения ^b		Да	Нет	Иссечение пораженных тканей до фасции
Поверхностная грибковая инфекция	Мафенида ацетат и микостатин	Нет	Нет	Иссечение пораженных тканей
Глубокая грибковая инфекция	Мафенида ацетат и микостатин	Нет	Да	Иссечение пораженных тканей до фасции

а – в основном, патоморфологическое понятие; клинически инвазию следует рассматривать как активную раневую инфекцию, развивающуюся под струпом;

б – феномен развития инфекционного процесса без образования гноя описан для метициллин-резистентных *S.aureus*;

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

Предотвратить контаминацию или добиться эрадикации микроорганизмов в стадию колонизации нежизнеспособных тканей (струпа) можно, используя различные местные антисептики. Например, терапией выбора являются аппликации серебра сульфадиазина, обладающего широким спектром активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, каждые 12 часов.

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

Системная антибиотикотерапия является абсолютно показанной у ожоговых больных с клиникой сепсиса, инфекцией нижних дыхательных путей, инфекцией кровотока и мочевыводящих путей, а также при грамположительной инфекции ожоговой раны.

Выбор антибиотика при различных проявлениях инфекционного процесса

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

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

Антибиотикотерапия целлюлита вокруг ожоговой раны

Схемы выбора

Нацеф® – 1-2 г в/в или в/м каждые 8 часов или оксациллин – 1-2 г в/в или в/м каждые 6 часов

+/- амикацин – 15-20 мг/кг/сутки в 1-2 в/в или в/м введения (возможно введение всей суточной дозы в виде медленной в/в инфузии)

Цефурабол® – 0,75-1,5 г в/в или в/м каждые 8 часов

Альтернативные схемы

амоксициллин/клавуланат – 1,2 г в/в каждые 8 часов

Эмпирический выбор препаратов для лечения ожогового сепсиса должен покрывать как грамполо-

жительных возбудителей, так и грамотрицательных бактерий, особенно на ранних стадиях терапии.

Антибиотикотерапия ожогового сепсиса (эмпирический выбор)

Схемы выбора

Максицеф® – 2 г в/в каждые 12 часов

+/-

оксациллин – 2 г в/в каждые 4 часа

+/-

амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов

Вицеф® – 2 г в/в каждые 8 часов или **Цефоперабол®** – 2 г в/в каждые 6 часов

+

оксациллин – 2 г в/в каждые 4 часа

+/-

амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов

Альтернативные схемы

Меропенабол® – 0,5-1 г в/в каждые 8 часов или имипенем/циластатин – 0,5 г в/в каждые 6 часов

Сультперацеф® – 2 г каждые 6-8 часов в/в

+/-

амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов

Если предполагается (микробиологическое исследование в данном клиническом случае недоступно, но данные мониторинга указывают на высокую частоту встречаемости возбудителя), что

инвазивная инфекция ожоговых вызвана MRSA, в схемы эмпирической терапии рекомендуется включать антибиотики, активные против метициллин-резистентных стафилококков.

**Антибиотикотерапия ожогового сепсиса (эмпирический выбор),
если предполагаемой причиной является метициллин-резистентные
стафилококки (MRSA, MRSE)**

Схемы выбора

Максифеф® – 2 г в/в каждые 12 часов

+

ванкомицин – 1 г в/в инфузия каждые 12 часов

+/-

амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов

Вицеф® – 2 г в/в каждые 8 часов или Цефоперабол® – 2 г в/в каждые 8 часов

+

ванкомицин – 1 г в/в инфузия каждые 12 часов

+/-

амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов

Меропенабол® – 1-2 г каждые 12 часов в/в

+

ванкомицин – 1 г в/в инфузия каждые 12 часов

Ванкомицин – 1 г в/в инфузия каждые 12 часов

+

амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов

+/-

пиперациллин – 4 г в/в каждые 4 часа

Примечание: вместо ванкомицина возможно использовать тейкопанин (12 мг/кг/сутки в/в на одно введение) или линезолид (0,6 г каждые 12 часов в/в)

Препаратами выбора для лечения доказанной инвазивной грамположительной инфекции (возбудители – *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*), сопровождающейся картиной гнойного воспаления, являются цефазолин (**Нацеф®**), об-

ладающий хорошей активностью в отношении грамположительных кокков, прежде всего, *S.aureus* и коагулаза-негативных стафилококков, в комбинации с амикацином, или оксациллин, также в сочетании с аминогликозидом.

**Антибиотикотерапия тяжелой инвазивной инфекции ожоговых ран,
вызванной аэробными грамположительными кокками**

Схемы выбора

Нацеф® – 1-2 г в/в каждые 8 часов или оксациллин – 1-2 г в/в каждые 6 часов

+/- амикацин – 15-20 мг/кг/сутки в 1-2 в/в или в/м введения (возможно введение всей суточной дозы в виде медленной в/в инфузии)

При инфекциях, вызванных MRSA/MRSE

ванкомицин – 1 г в/в инфузия каждые 12 часов

тейкопанин – 12 мг/кг/сутки в/в на одно введение

линезолид – 0,6 г в/в каждые 12 часов

Ввиду высокой летальности особую опасность представляет грамотрицательный сепсис. Как правило, высеваются следующие патогены: *P.aureginosa*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Acinetobacter* spp., *E.coli*. В этом случае абсолютно оправдана деэскалационная терапия. Препараты выбора – цефепим (**Максифеф®**), цефтазидим

(**Вицеф®**) в комбинации с аминогликозидом, а также антисинегнойные ингибитор-защищенные пенициллины (пиперациллин/тазобактам) и цефоперазон/сульбактам (**Сульперацеф®**). В качестве альтернативы применяют карбапенемы (**Меропенабол®**), особенно при верификации *Acinetobacter* spp. или другой полирезистентной нозокомиальной флоры.

Антибиотикотерапия тяжелой инвазивной инфекции ожоговых ран, вызванной аэробными грамотрицательными бактериями

Схемы выбора

Максифеф® – 2 г в/в каждые 12 часов

+/- амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов

Вицеф® – 2 г в/в каждые 8 часов *или* **Цефоперабол®** – 2 г в/в каждые 8 часов

+/- амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов

Альтернативные схемы

Меропенабол® – 0,5-1 г в/в каждые 8 часов

Сульперацеф® – 2 г каждые 12 часов в/в

+/- амикацин – 10 мг/кг нагрузочная доза, затем 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов

ципрофлоксацин – 800-1200 мг/сутки в/в на 2 введения (вводят в режиме медленной инфузии)

или офлоксацин - 800 мг/сутки в/в на 2 введения (вводят в режиме медленной инфузии)

или левофлоксацин - 1000 мг/сутки в/в на два введения (вводят в режиме медленной инфузии)

или пefлоксацин - 800 мг/сутки в/в на 2 введения (вводят в режиме медленной инфузии)

+/- амикацин – 15-20 мг/кг/сутки в/в в 1-2 в/в введения

Доказана высокая клиническая и бактериологическая эффективность азтреонама в лечении инфекций у ожоговых больных, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями. Таким образом, азтреонам может использоваться как лучшая альтернатива амигликозидам и включаться в схемы терапии ожогового сепсиса.

Данные о пенетрации цефалоспоринов III-IV поколения и фторхинолонов непосредственно в ожоговый струп и способность создавать бактерицидные концентрации в подкожной клетчатке у обожженных позволяют рекомендовать эти препараты для системной антибиотикотерапии тяжелой грамотрицательной раневой (инвазивной)

инфекции с системными проявлениями – лихорадкой, лейкоцитозом и др. Препаратами выбора являются цефтазидим (**Вицеф**[®]), цефоперазон (**Цефоперабол**[®]) в комбинации с оксациллином, цефепим

(**Максицеф**[®]). Как альтернатива, могут быть использованы фторхинолоны, например, цiproфлоксацин или офлоксацин. Путь введения антибиотиков – преимущественно, парентеральный.

- Азтреонам в дозе 2 г в/в каждые 6-8 часов может быть использован как альтернатива амикацину, особенно в стационарах с высоким уровнем резистентности грамотрицательной флоры к аминогликозидам;
- учитывая времязависимый бактерицидный эффект бета-лактамов, возможно использование длительной внутривенной инфузии этих препаратов с учетом их устойчивости в растворах в течение 24 часов.

Заключение

Антибиотикотерапия является важнейшей и неотъемлемой составляющей лечения больных с обширными ожогами. Особенности микробиологии ожоговых ран, динамичная смена микрофлоры в процессе лечения требуют особого подхода к выбору препаратов.

Отсутствие в широкой клинической практике методов ранней некрэктомии, одномоментной пластики, лечение ожоговых пациентов в условиях общехирургических палат, позднее обращение за медицинской помощью требуют от клини-

цистов грамотного использования современных антимикробных препаратов. В условиях неспециализированного хирургического стационара успех лечения обширных ожоговых ран во многом зависит от антибактериальной терапии.

Отдельным вопросом в комбустиологии остается проблема антибиотикопрофилактики. К сожалению, сложность изучения фармакокинетики лекарственных препаратов в ожоговых тканях и другие аспекты не позволяют решить этот вопрос.

Используемая литература:

1. Mason A.D., McManus A.T., Pruitt B.A. Jr: Association of Burn Mortality and Bacteremia: a 25-Year Review. Arch Surg 1986, 121: 1027-1031.
2. Weber J.M. Epidemiology of Infections and Strategies for Control. In Burn Care and Therapy, Edited by Carrougher GJ. St. Louis, MO: Mosby, Inc; 1998:185-211.
3. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2002, Issued August 2002, Am J Infect Control 2002, 30:458-75.
4. Lee J.J., Marvin J.A., Heimbach D.M. et al. Infection Control in a Burn Center. J Burn Care Rehabil 1990, 11:575-580.
5. Pruitt B.A., Foley F.D. The use of biopsies in burn patient care. Surgery. 1973;73:887-897.
6. Weber J.M., Sheridan R.L., Pasternack M.S., Tompkins R.G: Nosocomial Infection in Pediatric Patients with Burns: Proposed Definitions and Benchmark Rates. Am J Infect Control 1997; 25:195-201.
7. Mayhall C.G. The epidemiology of burn wound infections: then and now. Clin Infect Dis. 2003;37(4):543-50.
8. Nguyen T.T., Gilpin D.A., Meyer N.A., Herndon DN. Current treatment of severely burned patients. Ann Surg. 1996; 223(1):14-25.
9. Yurt R. Burns. In: Principles and practice of infectious diseases. Ed. by Mandell G., Bennett J., Dolin R. – 5th ed. Churchill Livingstone, 2000, p.3198-3202.
10. Jaehde U., Sorgel F. Clinical pharmacokinetics in patients with burns. Clinical Pharmacokin. 1995; 29:15-28.
11. Pruitt B.A., McManus A.T., Kim S.H. Burn wound infections: current status. World J Surg 1998; 22(2): 135-45.
12. Sasaki T.M., Welch, G.W., Herndon, D.N., Kaplan, J.Z., Lindberg, R.B., Pruitt, B.A., Jr. Burn wound manipulation-induced bacteremia. J. Trauma 1979; 19: 46.