

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЭСКАЛАЦИОННОГО ПОДХОДА К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ

¹Н.В.Захарова, ²Д.С.Медведев

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

²Медико-санитарная часть «Северсталь»

A DE-ESCALATION APPROACH TO ANTIMICROBIAL TREATMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN THERMAL BURNS

¹N.V.Zakharova, ²D.S.Medvedev

¹Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

²Municipal Health Care Institution Hospital "Severstal"

© Н.В.Захарова, Д.С.Медведев, 2011 г.

Представлено описание случая успешного лечения больного с тяжелым термическим поражением, осложненным развитием внутрибольничной инфекции. Применение деэскалационной антимикробной терапии способствовало разрешению пневмонии и сепсиса у пациента. Рациональный выбор режима стартовой максимальной антибактериальной терапии с учетом микробиологических данных конкретного ожогового отделения позволяет улучшить прогноз при развитии инфекционных осложнений у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

Ключевые слова: термические ожоги, инфекционные осложнения, антибиотикотерапия, деэскалационный подход.

A case of successful treatment of severe thermal injury with nosocomial pneumonia and sepsis. The de-escalation approach to antibiotic therapy provided recovery of the patient from infectious complications. Choosing the efficient starting antimicrobial regimen based on a microbiologic data from local burn care unit would improve these patients' prognosis.

Key words: thermal burns, de-escalation approach, infectious complications, antibiotic therapy.

Введение. Реакция иммунной системы на тяжелую ожоговую травму манифестирует развитием системного воспалительного ответа с последующей иммуносупрессией, что способствует повышению риска инфекционных осложнений. Среди микроорганизмов, выделяемых из раны в ранние сроки после ожоговой травмы, доминируют грамположительные кокки. В колонизации ожоговой раны спустя неделю после травмы равноценную роль играют как эндогенная флора пациента, так и госпитальная, преимущественно грамотрицательная флора [1].

Развитию инфекционного процесса способствует ослабление иммунного клеточного ответа на фоне гиперметаболического состояния при ожоговой болезни. Это объясняет колонизацию с последующим инфицированием ожоговой раны микроорганизмами, входящими в состав нормальной микрофлоры здорового человека. В ряде исследований доказана прямая зависимость между возникновением инфекционных осложнений и уровнем летальности при термических ожогах [2, 3].

Первое место в структуре летальности при ожоговой травме занимает внутрибольничный сепсис [4, 5]. При этом неадекватная стартовая антимикробная терапия пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями резко повышает летальность [6].

Деэскалационная терапия предполагает эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра для

воздействия на все наиболее вероятные этиотропные микроорганизмы на старте лечения. Затем, после идентификации патогена происходит непосредственно, деэскалация — сужение спектра антимикробных препаратов. Основные задачи данной стратегии — это наиболее ранняя адекватная терапия нозокомиальных инфекций и ограничение избыточного применения антибиотиков за счет деэскалации.

В нашем ожоговом отделении практикуется совместная работа комбустиологов с врачом-клиническим фармакологом. Подобный тандем способствует оперативной корректировке фармакотерапии в наиболее сложных случаях: при развитии почечной или печеночной недостаточности, возникновении тяжелых инфекционных осложнений ожоговой болезни, выделении полирезистентных возбудителей. Описание данного клинического случая отражает влияние современных подходов к антимикробной химиотерапии при инфекционных осложнениях ожоговой травмы на стандартную тактику хирургических вмешательств в подобных случаях.

Описание клинического случая. Пациент Н., 22 года, поступил в ожоговое отделение МУЗ Медсанчасть (МСЧ) «Северсталь» с диагнозом: термический ожог головы, туловища, верхних конечностей, бедер III AB — IV степени.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на боли в ранах, озноб.

Из анамнеза заболевания известно, что 30.08.2008 г. пациент получил травму при взрыве топлива во время несения срочной службы в армии. Доставлен в ожоговое отделение МУЗ МСЧ «Северсталь» транспортом военной части через 20 минут после получения травмы.

Физикальное обследование при поступлении: пациент в сознании, состояние крайне тяжелое. Оценка тяжести по шкале АРАСНЕ II 10 баллов, скорректированный риск смерти с учетом обширной травмы — 30,4%. Оценка тяжести по модифицированному индексу тяжести поражения при ожоговой травме (МИТП) — 245 баллов [7]. МИТП позволяет оценить прогноз при ожогах с учетом площади ожога, глубины поражения, возраста пострадавшего, комбинированной травмы, сопутствующей патологии, характера и своевременности предоставления медицинской помощи. Значение МИТП более 91 балла соответствует крайне тяжелому ожоговому шоку, прогноз для жизни при этом неблагоприятный.

Площадь термического ожога составляла 70% от общей поверхности тела. Ожоговые раны локализовались в области головы, шеи, туловища, верхних конечностей и бедер. Глубокие ожоги (ШБ–IV степени) составили 50% от общей поверхности тела.

Отмечалась субфебрильная лихорадка до 37,5°С, тахикардия до 115 ударов в 1 минуту. Аускультативно над всеми легочными полями выслушивалось везикулярное дыхание с частотой дыхательных движений 24 в 1 минуту.

Данные лабораторно-инструментальных исследований: В день поступления выполнена фибробронхоскопия. Эндоскопическая картина соответствовала термоингаляционной травме легкой степени.

В крови наблюдался лейкоцитоз $21,8 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига лейкоцитарной формулы влево. При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки патологии не выявлено. Бактериоскопическое исследование раневого отделяемого микробной контаминации не выявило.

Наиболее точного диагноза инвазивного инфекционного поражения тканей при ожоговой травме позволяет достичь количественный анализ содержания микробных тел в 1 г ткани при биопсии тканей из раневой поверхности [8]. Техническая оснащенность нашего ожогового отделения не позволила выполнить это исследование. В настоящее время забор образцов для бактериологического и бактериоскопического исследования осуществляется путем мазков с поверхности ожоговых ран, что в ранние сроки после получения травмы коррелирует с результатами количественного анализа [9]. В последующем, забор образцов ткани может осуществляться при выполнении хирургических вмешательств (некрэктомии).

С момента поступления проводилась искусственная вентиляция легких. Начато местное лечение ожоговых ран. Проводилась комплексная терапия ожогового шока. 11.09.08, на 12 сутки госпитализации, выполнена хирургическая некрэктомия в области грудной клетки, правой верхней конечности на площади 10% от общей

поверхности тела. С первых суток нахождения в стационаре проводили энтеральное зондовое питание, дополнительное внутривенное введение растворов аминокислот и жировых эмульсий. На 14 сутки пребывания в стационаре у пациента появились участки вторичных некрозов на правой руке и в области спины с признаками инфицирования ожоговых ран. Отмечено повышение температуры тела до 40,7°С.

Данные лабораторно-инструментальных исследований. В общем анализе крови лейкоцитоз $12,79 \times 10^9/\text{л}$; миелоцитов 0,5%, палочкоядерных лейкоцитов 30%. Повысился С-реактивный белок до 129,7 мг/л. По данным бактериологических исследований раневого отделяемого, мочи, мокроты, крови диагностически значимый рост микроорганизмов не выявлен. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки выявило инфильтративные изменения в нижней доле правого легкого.

Пациенту поставлен диагноз: нозокомиальная вентилятор-ассоциированная пневмония. Сепсис.

Учитывая площадь поражения, признаки инфицирования ожоговых ран с генерализацией инфекции, начата эмпирическая антимикробная терапия препаратами широкого спектра. С учетом наиболее часто выделяемых патогенов из раневого отделяемого и мокроты пациентов ожогового отделения МУЗ МСЧ «Северсталь» и их чувствительности к антибиотикам, назначена внутривенная антибактериальная терапия меропенемом по 1 грамму 3 раза в сутки в сочетании с ванкомицином по 1 грамму 2 раза в сутки. Меропенем вводили путем продленных внутривенных инфузий, продолжительностью 2 часа каждая. Назначен курс иммуноглобулина человека [IgG+IgA+IgM].

15.09.08 и 17.09.08 проведены операции некрэктомии. В результате от некрозов освобождено 30% от общей поверхности тела.

На 20 сутки, после двух отрицательных бактериологических исследований мокроты, при очередном анализе из мокроты выделена ассоциация грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa* в количестве 1×10^5 КОЕ и *Acinetobacter baumannii* — 1×10^5 КОЕ. Выделенный штамм синегнойной палочки был резистентен к амикацину, имипенему, меропенему, цефтазидиму, цiproфлоксацину. Ацинетобактер обладал промежуточной чувствительностью к амикацину, был чувствителен к меропенему. Проведена деэскалация: отменен ванкомицин, так как среди выделенных микроорганизмов отсутствовали грамположительные бактерии, к лечению добавлен амикацин для усиления антипсевдомонадной терапии, с учетом панрезистентной *P. aeruginosa*.

Пациент провел в ожоговом отделении 68 дней. В результате лечения достигнуто разрешение пневмонии с полным рассасыванием инфильтрации легочной ткани и отсутствием бактериального роста при бактериологическом исследовании мокроты, проведена отмена антибактериальных препаратов. Пациент экстубирован на 41 сутки.

Проведены оперативные вмешательства по закрытию ожоговых ран собственными кожными лоскута-

ми. В послеоперационном периоде донорские раны были без признаков воспаления, лизиса аутоотрансплантатов не наблюдалось. Остаточные раны чистые гранулирующие 3% от общей поверхности тела на затылочной области, ушных раковинах, спине, пальцах кистей. При бактериологическом исследовании раневого отделяемого признаков значимого бактериального роста не было.

По заключению консилиума с участием комбустиологов, реаниматолога, заместителя главного врача, пациент признан транспортабельным при условии сопровождения реанимационной бригадой. По требованию представителей Вооруженных сил переведен на долечивание в госпиталь Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова.

Обсуждение. При возникновении глубокого термического ожога с обширным дефектом кожного покрова течение ожоговой болезни осложняется инфекцией ожоговых ран, пневмонией, сепсисом. Большую роль в этиологии инфекционных осложнений играет госпитальная микрофлора лечебного учреждения.

Данные различных ожоговых центров свидетельствуют о преобладании трех основных микроорганизмов в структуре патогенов при инфекционных осложнениях ожоговой травмы. Это *S. aureus*, *P. aeruginosa* и микроорганизмы рода *Acinetobacter* [10]. Эта информация коррелирует с микробиологическим анализом структуры возбудителей инфекций нашего ожогового отделения: 16,2% из всех выделенных культур составляет золотистый стафилококк, синегнойная палочка и *Acinetobacter* выделяются, соответственно, в 11% и в 7,5% случаев.

Наиболее частая причина неэффективности антимикробной терапии — устойчивость (резистентность) микроорганизмов к химиопрепаратам.

Одним из самых частых микроорганизмов, выделяемых из ожоговых ран является *S. aureus*. Общей закономерностью большинства ожоговых центров является увеличение количества метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка [11, 12]. Резистентность стафилококков к оксацилину (метицилину) может быть обусловлена продукцией дополнительного пенициллинсвязывающего белка (ПСБ) и модификацией нормальных ПСБ [13].

Кроме того, серьезную опасность для ожоговых больных представляет синегнойная инфекция. Последние годы характеризовались увеличением устойчивости *P. aeruginosa* практически ко всем антибактериальным препаратам. Множественная устойчивость *P. aeruginosa* к антибиотикам объясняется тем, что микроорганизм способен формировать резистентность с помощью разных механизмов, часто сочетающихся. Так, устойчивость к β -лактамам антибиотикам (в том числе к меропенему) может быть опосредована нарушением проницаемости микробной клетки для антибиотика в результате утраты поринового канала OprD, активацией эффлюксных систем (MexAB-OprM, MexEF-OprN, MexXY-OprM); при этом доказано, что большое количество штаммов, резистентных к имипенему, сохраняют чувствительность к меропенему [14].

По данным мониторинга резистентности ожогового отделения МСЧ «Северсталь» до 50% всех штаммов *P. aeruginosa* проявляют устойчивость к меропенему. Клиническая эффективность при лечении этим препаратом достигается, в подавляющем большинстве случаев, за счет изменения режима дозирования препарата. Апробирован метод дозирования меропенема путем продленных внутривенных инфузий. Такой режим терапии, по данным исследований, позволяет поддерживать минимальную подавляющую концентрацию (МПК) препарата в плазме крови, за счет чего достигается преодоление резистентности микроорганизмов к бета-лактамам антибиотикам [15]. Кроме того, при введении карбапенемов путем продленных инфузий, возникает, так называемый постантибиотический эффект (ПАЭ), который длится до нескольких часов после применения препарата [16]. Бактерии во время ПАЭ становятся более восприимчивыми к антибактериальному воздействию лейкоцитов человека [17, 18]. Такой режим дозирования обеспечивает клиническую и микробиологическую эффективность меропенема, при исходной резистентности *P. aeruginosa* к препарату по данным диско-диффузионного метода.

Заключение. Своевременная адекватная антимикробная терапия улучшает прогноз у пациентов с инфекционными осложнениями ожоговой травмы.

Несмотря на исходно тяжелое состояние пациента, развитие нозокомиальной пневмонии и сепсиса, удалось добиться излечения инфекционных осложнений, путем применения деэскалационной стратегии антимикробной терапии в сочетании с хирургическим и местным консервативным лечением термического поражения.

Применение деэскалационной антимикробной терапии с учетом локальных данных о резистентности нозокомиальной микрофлоры, в сочетании с продленными инфузиями карбапенемов при лечении инфекционных осложнений термических ожогов способствует снижению летальности в данной группе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barret-Nerin J.P., Herndon D.N. Principles And Practice Of Burn Surgery. — NY, Marcel Dekker. — 2005. — 412 p.
2. Albrecht M.C., Griffith M.E., Murray C.K., et al. Impact of Acinetobacter infection on the mortality of burn patients // J Am Coll Surg. — 2007. — Vol. 204. — P. 191.
3. Kurtoulu M., Alimoglu O., Ertekin C., et al. Evaluation of severe burns managed in intensive care unit // TJTES. — 2003. — Vol. 9. — P. 34–40.
4. Haberal M., Bayraktar U., Oztork S., et al. Is sepsis still a problem in burns? // Annals of the MBC. — 1990. — Vol. 3, № 1.
5. Sevitt S. Death after burning // Med. Science and the Low. — 1966. — Vol. 6, № 1. — P. 36–44.

6. *Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al.* The value of routine microbiological investigation in ventilator-associated pneumonia // *Am J Respir Crit Care Med.* — 1997. — Vol. 156. — P. 196–200.
7. *Фисталь Э.Я.* Осложнения ожоговых ран: классификация, клиника, профилактика, лечение // *Комбустиология: электрон. мед. науч. журн.* — 2003. — № 3. — URL: <http://www.burn.ru/all/number/show/?id=3532> (дата обращения 10.01.2011).
8. *Eade G.G.* The relationship between granulation tissue, bacteria and skin graft in burned patients // *Plast Reconstr Surg.* — 1958. — Vol. 22. — P. 42–55.
9. *Salehifar E., Khorasani G., Ala S.* Time-related Concordance Between Swab and Biopsy Samples in the Microbiological Assessment of Burn Wounds // *Wounds.* — 2009. — Vol. 21.
10. *Алексеев А.А.* Современные методы лечения ожогов и ожоговой болезни // *Комбустиология: электрон. мед. науч. журн.* — 1999. — № 1. — URL: <http://www.burn.ru/all/number/show/?id=3472> (дата обращения 10.01.2011).
11. *Mozingo D.W., Pruitt B.A.* Infectious complications after burn injury // *Curr. Opin. in Surg. Inf.* — 1994. — Vol. 2. — P. 69–75.
12. *Tambic A., Power E. G. M., Tambic T. et al.* Epidemiological analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Zagreb trauma hospital using a randomly amplified polymorphic DNA-typing method // *Eur J Clin Microb and Infect Dis.* — 1999. — Vol. 18. — Issue 5. — P. 335–340.
13. *Сидоренко С.В.* Метициллинрезистентные стафилококки // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1995. — № 11. — С. 57–69.
14. *Turner P.J.* Meropenem and imipenem activity against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the MYSTIC Program // *Diagn Microbiol Infect Dis.* — 2006. — Vol. 56. — P. 341–344.
15. *Moriyama B.* Continuous-Infusion b-Lactam Antibiotics During Continuous Venovenous Hemofiltration for the Treatment of Resistant Gram-Negative Bacteria // *The Annals of Pharmacotherapy.* — 2009. — Vol. 43, № 7. — P. 1324–1337.
16. *Gudmundsson S, Vogelman B, Craig W.A.* The in vivo postantibiotic effect of imipenem and other new antimicrobials // *J Antimicrob Chemother.* — 1986. — Vol. 18. — P. 67–73.
17. *McDonald P.J., Wetherall B.L., Pruul H.* Postantibiotic leukocyte enhancement: increased susceptibility of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leukocytes // *Rev Infect Dis.* — 1981. — Vol. 3. — P. 38–44.
18. *Odenholt-Törnqvist I., Holm S.E., Cars O.* Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations // *Scand J Infect Dis.* — 1991. — Vol. 74. — P. 94–101.