

УДК 616

© Г.А. Прохоренко, Э.Н. Хорошун, В.А. Семенюк, 2011.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АНАЭРОБНОЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

Г.А. Прохоренко, Э.Н. Хорошун, В.А. Семенюк*Военно-Медицинский Клинический Центр Крымского Региона, г. Севастополь.*

CURRENT STATE OF ANTI-ANAEROBIC THERAPY

G. Prohorenko, E. Horoshun, V. Semeniuk

SUMMARY

Over the last years there is an increase in number of publications that address to the failure of empirical therapy of anaerobic infections which is due to the anti – microbial resistance of pathogens. Hence, it is important to have valid local data on resistance to the currently used antimicrobials in clinically significant anaerobes. This paper describes the main characteristics of anaerobic infections, and trends of resistance to the commonly used antibiotics in anaerobes. Strategy of the empiric choice of antibiotic for the treatment of anaerobic infections was proposed based on the results of susceptibility testing of the most common anaerobes isolated from patients. This local study indicates that carbapenems (thienam, meropenem, ertapenem), nitroimidazoles (metronidazole, ornidazole), inhibitor – protected β -lactams (amoxicillin/clavulanat, amoxicillin/sulbactam cefoperazone/sulbactam) and fluoroquinolones (levofloxacin) are currently the drugs of choice for the empirical antimicrobial therapy of anaerobic infections.

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЛІКУВАННЯ АНАЕРОБНОЇ РАНЕВОЇ ІНФЕКЦІЇ

Г.А. Прохоренко, Е.Н. Хорошун, В.А. Семенюк

РЕЗЮМЕ

Останнім часом з'являється все більше публікацій щодо неефективності емпіричної терапії анаеробних інфекцій в зв'язку з стійкістю збудників до застосованого режиму антибактеріальної терапії. В складеній ситуації важливо мати достовірні локальні данні про чутливість клінічно значимих анаеробів до сучасних антибактеріальних препаратів. В нашій практиці мав випадок успішного лікування анаеробної флегмони лівої кисті в умовах хірургічного стаціонару. В статті розглядаються основні характеристики анаеробних інфекцій, тенденції резистентності анаеробів до застосованим класам антибіотиків, а також представлені пропозиції по формуванню стратегії антибактеріальної терапії анаеробних інфекцій на підлогах результатів обстеження чутливості найбільше розповсюджених анаеробів, що видалені в умовах стаціонару. Результати локального обстеження свідчать про те, що останнім часом карбапеніми (тіенам, меропінем, ертапінем), нітромідазоли (метронідазол, орнідазол), інгібіторозахисні бета – лактами (амоксцилли/ клавуланат, аммоксицилін/сульбактам, цефоперазон/сульбактам) и фторхінолоні (левофлоксацин) з'являються препаратами вибору для емпіричної антибактеріальної терапії анаеробних інфекцій.

Ключевые слова: анаэробная инфекция, антибиотикорезистентность, антианаэробная терапия.

До настоящего времени анаэробная раневая инфекция остается одним из наиболее грозных, жизнеопасных осложнений ран любого генеза, а также дискутабельных вопросов современной хирургии. Считается, что, как правило, этот вид раневой инфекции имеет наибольшее распространение во время военных действий, техногенных катастроф современной действительности. По мировым статистическим данным среди раненых в период первой мировой войны анаэробная раневая инфекция встречалась в 2-15 % случаев. Во время Великой Отечественной войны осложнения анаэробной раневой инфекцией на некоторых этапах эвакуации составили от 0,08 до 1,5 %. В период войны в Афганистане зарегистрировано от 0,09 до 0,9 % случаев возникновения анаэробной раневой инфекции. По литературным данным леталь-

ность при анаэробной инфекции в настоящее время колеблется в пределах от 14 до 80% случаев. В настоящее время большое значение придается неклостридиальным формам анаэробных микроорганизмов, которые в 88-95% наблюдений участвуют в развитии острого инфекционного процесса. Чаше анаэробную неклостридиальную инфекцию вызывают облигатные анаэробы, развивающиеся и оказывающие свое патогенное действие в условиях аноксии или при низких концентрациях кислорода. Однако следует помнить о существовании факультативных анаэробов, которые в условиях внутритканевой гипоксии переключаются с аэробного на анаэробный путь метаболизма и способны вызвать развитие гнойно-воспалительного процесса, клинически и патоморфологически идентичного развивающемуся при на-

личии типичных анаэробов. И в мирное время следует помнить о возможности этого осложнения, тем более, что специальными исследованиями с несомненностью установлены бактериологические предпосылки к его развитию.

Вероятность развития анаэробной инфекции значительно выше у больных с обширными размозженными ранами, сопровождающимися повреждением сосудов и костей, хотя возможны и другие условия развития заболевания. Наличие в ране возбудителей анаэробной инфекции является необходимым, но отнюдь не обязательным фактором в развитии заболевания. Важное значение при этом имеет состояние реактивности организма, степень местных нарушений в ране. Имеется в виду наличие повреждения, сдавления магистральных сосудов, что в 15-18 раз повышает возможность развития анаэробной инфекции. Другими предрасполагающими факторами в развитии заболевания являются наличие в ране нежизнеспособных тканей, инородных тел.

В последнее время появляется всё больше публикаций о неэффективности эмпирической терапии анаэробных инфекций в связи с устойчивостью возбудителей к применяемому режиму антибактериальной терапии. В сложившейся ситуации важно иметь достоверные локальные данные о чувствительности клинически значимых анаэробов к современным антибактериальным препаратам. В нашей работе представлен случай успешного лечения анаэробной флегмоны левой кисти в условиях хирургического стационара. В статье рассматриваются основные характеристики анаэробных инфекций, тенденции резистентности анаэробов к применяемым классам антибиотиков, а также представлены предложения по формированию стратегии выбора антибактериальной терапии анаэробных инфекций на основании результатов исследования чувствительности наиболее распространенных анаэробов, выделенных в стационаре. Результаты локального исследования свидетельствуют, что в настоящее время карбапимемы (тиенам, меропинем, эртапенем), нитромидазолы (метронидазол, орнидазол), ингибиторозащищенные бета-лактамы (амоксциллин/клавуланат, аммоксициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам) и фторхинолоны IV поколения (левофлоксацин) являются препаратами выбора для эмпирической антибактериальной терапии анаэробных инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлены клиническое наблюдение результаты успешного лечения больного с анаэробной флегмоной левой кисти, вызванной факультативно - анаэробной грамотрицательной ферментирующей палочкой рода *Proteus*, ассоциированной с аэробной бактериальной патогенной микрофлорой. В отделение гнойной хирургии ВМКЦ Крымского региона поступил мужчина 44 лет с семидневным анамнезом заболевания с момента тка-

невого повреждения левой кисти. Отмечено острое бурное начало заболевания с характерными распирающими болями в левой кисти, нарастающим отеком мягких тканей левой верхней конечности, бледностью кожных покровов, учащенным до 26 в минуту жестким дыханием, тахикардией до 104 ударов в минуту при нормальном артериальном давлении, ознобами, лихорадкой до 38-39 градусов Цельсия. С помощью наложения циркулярной лигатуры выше места отека на предплечье отмечено расширение границ поражения по всей левой верхней конечности. В день поступления поставлен диагноз: Анаэробная флегмона левой кисти (анаэробный фасциит). Проведено лабораторное и инструментальное обследование. По данным общего анализа крови выявлен незначительный лейкоцитоз потребления с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево до появления миело – промиелоцитов, токсогенной зернистости нейтрофилов, что свидетельствовало о развитии выраженных явлений интоксикации на фоне системной воспалительной реакции. Путем рентгенологического обследования выявлена газовая фрагментация мышечных массивов на левом предплечье, левой кисти. В день поступления в экстренном порядке было выполнено вскрытие анаэробной флегмоны левой кисти, фасциотомия. При ревизии послеоперационных ран обращало внимание наличие на коже багрово-цианотичных сливных пятен без четкой дифференциации границ с тенденцией формирования влажных некротических изменений. Мышечные ткани тусклой окраски, лишены эластичности, пропитаны мутным серозным экссудатом. Подкожная жировая клетчатка и фасциальные образования в области послеоперационной раны имели тусклый серый вид, с признаками сосудистого тромбоза, были пропитаны мутным серозно-гнойным экссудатом, с резким гнилостным запахом. Бактериологическое обследование раневого отделяемого выявило рост спорообразующих грамположительных бактерий рода *Clostridium*, факультативно – анаэробных грамотрицательных ферментирующих палочек рода *Proteus*. В ходе операции была использована методика обработки раны воздушно – плазменным потоком оксида азота в режиме деструкции – коагуляции (аппарат «Плазон»). Посевы из ран на питательную среду проводились в ходе первичной операции, заключающейся в радикальной хирургической обработке гнойного очага, вскрытии флегмоны кисти, и в дальнейшем – в зависимости от клинических проявлений раневого процесса. Клиническую эффективность исследуемой антибактериальной терапии оценивали по уровню микробной обсемененности ран и по морфологии клеточного состава раневых мазков - отпечатков. В качестве дренирующих и выполняющих полостных компонентов при проведении этапных хирургических обработок и ежедневных перевязок послеоперационных ран использовалась

полиэтиленгликолевая мазь «Левомеколь». Для оценки состояния мягких тканей и анатомических образований областей, вовлеченных в гнойно-некротический процесс, выполнялось динамическое ультразвуковое исследование, позволявшее выявить признаки воспалительных и послеоперационных изменений, наличие межмиофибрилярных и межфасциальных затеков в заинтересованной области. Больному проводилась серотерапия противогангренозной поливалентной сывороткой, содержащей анатоксины, внутривенно 90 000 МЕ. На фоне массивной антибактериальной и интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии больному проведено 19 ежедневных сеансов гипербарической оксигенации при режиме давления 1 избыточная атмосфера с экспозицией 60 минут. Выбранная тактика ведения больного позволила постепенно остановить прогрессирование распространенного гнойно-некротического процесса левой верхней конечности, купировать воспаление и достичь очищения раневых поверхностей. В связи с этим удалось обойтись без аутодермопластики раневого дефекта. Раны зажили вторичным натяжением. Функция левой кисти восстановлена полностью. Пациент социально реабилитирован.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анаэробная раневая инфекция представляет собой довольно редко встречающееся в повседневной хирургической практике заболевание, с различными клиническими проявлениями, которое потенциально может иметь высокую летальность при несвоевременной диагностике. Обобщая представленный клинический случай анаэробной флегмоны левой кисти очевидно то, что клиническое обследование, лабораторная диагностика, дифференциальная диагностика позволили своевременно поставить больному верный диагноз. Приоритетной была выбрана активная хирургическая тактика с выполнением этапных некрэктомий и санаций гнойно-некротических очагов, с применением современных методов влияния на течение раневого процесса, на фоне массивной антибактериальной и интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии, сеансов гипербарической оксигенации. В ходе этапных хирургических мероприятий проводилось бактериологическое исследование раневого отделяемого путем выделения чистой культуры на кровяном агаре, использовался иммунофлюорисцентный метод. Удалось выявить ассоциацию факультативно – анаэробных грамотрицательных бактерий рода *Bacteroides* с грамположительными спорообразующими бактериями рода *Clostridium*, проявляющими выраженную полирезистентность к большинству групп антибактериальных препаратов. Данная ассоциация бактерий, на наш взгляд, усугубляла тяжесть и упорство течения патологического раневого процесса.

По данным литературы при анализе резистентности выделенных штаммов анаэробных грамполо-

жительных бактерий они обладали наибольшей чувствительностью к метронидазолу (98,2%), левофлоксацину (92,4%), линкомицину (79,6%) и оксациллину (86,5%). Неспорообразующие грамотрицательные анаэробные бактерии были наиболее чувствительны к левофлоксацину в 86,7%, цефтазидиму в 84,4%, ципрофлоксацину в 85,6% случаев. За последние 5 лет отмечено снижение их чувствительности к гентамицину, амикацину и цефалоспорином I–II поколения. Активность последних в отношении протей и энтеробактера в последние годы не превышает 25%, а в отношении кишечной палочки – 45%. Активность гентамицина также снизилась до 39,7%. Псевдомонады оказались чувствительны к цефтазидиму (85%), ципрофлоксацину (79%), амикацину (72%).

На основании полученных данных разработана схема стартовой антибактериальной терапии анаэробной инфекции, согласно которой препаратом первого ряда может являться тиенам. Карбапенемы активны в отношении практически всех анаэробов. Можно назначать в виде монотерапии. С учетом высокой вероятности ассоциации с неклостридиальной анаэробной флорой схему лечения необходимо дополнять метронидазолом. Группа нитроимидазолов обладает бактерицидным действием в отношении большинства штаммов. При ассоциации стафилококков и псевдомонад возможно применение сочетания ингибиторозащищенных бета – лактамов (амксициллин/клавуланат, амоксил/сульбактам) и фторхинолонов 3-го поколения (офлоксацина). Альтернативные препараты – линкозамиды (линкомицин), хлорамфеникол (левомецитин). Данная схема сочетания различных групп антибактериальных препаратов применена у пациента с анаэробной флегмоной левой кисти. В дальнейшем проводилась коррекция назначений в зависимости от результатов бактериологического исследования. Продолжительность антибактериальной терапии составила 14 суток.

По окончании хирургической обработки отмечено снижение микробной обсемененности раны до $1,7 \pm 0,2 \cdot 10^2$ КОЕ/1 г ткани. Смена видового состава возбудителя отмечена на 10-е сутки лечения. Была выделена кишечная палочка, чувствительная к ципрофлоксацину, *Ps. aeruginosa*, устойчивая к ципрофлоксацину, чувствительная к меропенему. Средний уровень микробной обсемененности составил $4,3 \pm 0,7 \cdot 10^3$ КОЕ/1 г ткани. На 12 сутки у пациента отмечено клиническое улучшение течения раневого процесса в виде смены типа раневого мазка с воспалительного на регенеративно-воспалительный. На 24 сутки лечения рана начала эпителизироваться. При исследовании выделялись представители семейства кишечных бактерий: *Klebsiella* и *Enterobacter*, *Proteus* и *E. Coli*. препарату. Один штамм *Ps. aeruginosa* оказался устойчивым ко всем антибактериальным средствам, за исключением тиенама. Повторная контаминация не привела к ухудшению течения раневого процес-

са. Динамика смены штаммов возбудителей раневой инфекции, чувствительных и устойчивых к применяемым для лечения антибактериальным препаратам, свидетельствует о том, что при длительном существовании раны даже адекватная антибактериальная терапия не способна обеспечить полную профилактику вторичной раневой инфекции. Только активное хирургическое лечение гнойно-некротического процесса, включающее радикальную хирургическую обработку с возможно более широким рассечением тканей, способно предотвратить повторную контаминацию и улучшить результаты лечения больных с анаэробной инфекцией.

ВЫВОДЫ

1. При планировании антибактериальной терапии необходимо учитывать данные реестра возбудителей при конкретной патологии и антибиотикорезистентности в данном лечебном учреждении.

2. Стартовая антибактериальная терапия анаэробной инфекции может включать применение карбапенемов, ингибиторозащищенных бета – лактамов, фторхинолонов, в сочетании с метронидазолом.

3. Антибактериальная терапия не в состоянии предотвратить повторную контаминацию ран не только устойчивыми, но и чувствительными к применяемому антибиотику микроорганизмами.

4. Адекватная радикальная хирургическая обработка гнойного очага и выполнение этапных некрэктомий на фоне массивной антибактериальной терапии, в сочетании с гипербарической оксигенацией и серотерапии противогангренозной поливалентной сывороткой являются единственными существенными методами профилактики и лечения больных с анаэробной инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдовенко А.Л., Сажин В.П., Емжуев В.Н. и др. Стандарты диагностики и лечения в гнойной хи-

рургии. М., 2001; 72–3.

2. Борисова О.К., Яковлев В.П., Кулешов С.Е., Павлова М.В. Некоторые подходы к эмпирической антибиотикотерапии раневого процесса, осложненного анаэробной неклостридиальной инфекцией. Журнал «Антибиотики и химиотерапия». -1989. - 34 (9). - С. 707-11.

3. Брискин Б.С., Прошин А.В., Лебедев В.В. и др. Выбор антибактериальной терапии у больных с осложненным синдромом стопы диабетика. Хирургия 2004; 1: 24-8.

4. Меньшиков Д.Д., Максимов Ю.М., Бялик И.Ф. и др. Изменение микрофлоры гнойных ран в процессе лечения. Хирургия 1982; 4: 26–8.

5. Митрохин С.Д. Гнойные экссудаты, раны и абсцессы. Современный алгоритм микробиологического исследования. Инф. и антимикроб. тер. 2002; 4 (3): 90–2.

6. Колкер И.И., Вишневский А.А., Борисова О.К. и др. Неклостридиальные анаэробы - основные возбудители абсцессов легких. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 1987. - 3. - С. 21-26.

7. Сергеева Т.И., Земляничная Е.П., Курбанова И.З. и др. Лабораторная диагностика газовой гангрены и определение чувствительности к антибиотикам возбудителей этого заболевания. Методич. Рекомендации, М., 1984, 50 с.

8. Сидоренко С.В., Колупаев В.Е. Антибиотикограмма: диско-диффузионный метод.

9. Рогачев В.И. Микробный пейзаж ран больных СДС в хирургическом отделении БСМП. Материалы Всероссийской конференции. Хирургия 2000: 579-81.

10. Lipski EA. Infections problems of the foots. Levin and O Neal s The Diabetic Foot. Eds. Bowker JH, Pfeiftr MA, St. Louis, C V Mosbi, 6th Ed.2001 ;p.67–80.

11. Ramakrishnan KM, Rao DK, Doss CR, et. al. Incidence of burn wound sepsis in 600 burned patients treated in a developing country. Burns 1985;11:404-7.

12. Wang De-Wang, Li Ngao, Kiao Guang-Xia, et. al. Anaerobic infections of burns. Burns 1985;11:192-6.