

# СОВРЕМЕННАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГРАМПЛОЖИТЕЛЬНОГО СЕПСИСА У БОЛЬНЫХ С ОБШИРНЫМИ ОЖОГАМИ

*Козинец Г. П., Цыганков В. П.*

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

Несмотря на успехи в лечении больных с хирургической инфекцией, такое осложнение как сепсис продолжает оставаться далекой от разрешения проблемой, актуальность которой приобретает все большее значение. Генерализованные инфекционные осложнения определяют одни из самых высоких показателей летальности у данной категории больных, что в первую очередь связано с успехами развития приемов и методов интенсивной терапии пострадавших в результате травм, ожогов и иных острых состояний связанных с резким нарушением витальных функций организма, значительными успехами в разработке методов лечения больных в состоянии шока и возможности пролонгации жизни пострадавшего до периода развития осложнений инфекционного характера. Так, по данным разных авторов летальность при сепсисе колеблется от 20 до 35%, а при септическом шоке достигает 90% [1, 5, 6].

Сепсис – инфекционное заболевание с высокой летальностью, характеризующееся широким спектром клинических проявлений, генерализованной воспалительной реакцией и гематогенной диссеминацией возбудителя. Современные исследования рассматривают септическую патологию как динамический процесс инициируемый микробной флорой и запуском про- и противовоспалительного каскада медиаторных реакций, модулирующих состояние эндотелия [4, 11, 17].

Традиционно считалось, что наиболее частыми возбудителями сепсиса являются грамотрицательные микроорганизмы, однако наблюдения и клинические исследования последних 20 лет доказали основополагающую роль грамположительных микроорганизмов в развитии септических осложнений и в настоящее время отмечено, что более 50% всех бактеремий связано с грамположительной флорой [14, 19]. Коагулазонегативные стафилококки, золотистый стафилококк, *Enterococcus faecalis* стали одними из наиболее частых возбудителей сепсиса. Признано, что изменения этиологии сепсиса связано с селекцией резистентных грамположительных микроорганизмов, увеличением использования сосудистых катетеров, длительном

нахождением тяжелых больных на искусственной вентиляции легких, широким внедрением инвазивных методов исследований [2, 7, 10, 12, 13, 15, 18].

Этиология сепсиса у обожженных разнообразна – все виды микроорганизмов, которые заселяют ожоговую рану могут вызывать его развитие. Наиболее частыми возбудителями сепсиса являются *S.aureus* и *P.aeruginosa*, которые выделяются из ожоговых ран у 70–80% больных, преобладая также в гемокультурах больных сепсисом. При изучении гемокультур большинство исследователей отмечает «преимущество» грамположительной флоры (соотношение высеваемости штаммов *S.aureus* и *P.aeruginosa* в посевах крови больных с ожоговым сепсисом составляет 2:1). Реже возбудителем сепсиса является *E.coli*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, бета-гемолитический стрептококк, анаэробные бактерии. При выделении этих микроорганизмов из раны, а тем более в гемокультуре, прогноз обычно неблагоприятен. В последние годы участились случаи сепсиса, вызванного патогенными грибами, по большей части рода *Candida*, реже *Actinomycetes*, *Phycomycetes*, *Zygomycetes*. Наиболее сложное и тяжелое положение при сепсисе отмечается при выделении в гемокультуре ассоциации микроорганизмов [7, 14]. Так же отмечается, что и необожженная кожа может явиться источником эндогенного инфицирования тяжелообожженных. По имеющимся данным сепсис у ряда тяжелообожженных был вызван микроорганизмами выделенными из неповрежденных участков кожи пациента в момент его поступления в стационар. Доказано, что источником первичной контаминации ожоговой раны является микрофлора желудочно-кишечного тракта пострадавшего. В эксперименте на животных показано, что микроорганизмы из ЖКТ попадают в кровоток задолго до инфицирования раны (феномен транслокации).

Одним из залогов успешного лечения больных с обширной термической травмой является борьба с инфекцией и предотвращение вторичного и перекрестного инфицирования ожоговых ран. В настоящее время, когда разработаны и внедряются схемы терапии ожогового шока, тактики

оперативного лечения, позволяющие успешно компенсировать явления органной недостаточности вызванные обширным термическим повреждением, основное количество неблагоприятных исходов ожоговой болезни составляют пострадавшие с развившимися генерализованными осложнениями инфекционного характера. Ранняя адекватная антибиотикотерапия является краеугольным камнем в профилактике и лечении сепсиса.

Для успешного лечения требуется проведение внутривенной антибиотикотерапии к подозреваемому возбудителю – это основной пункт в лечении сепсиса, не требующий обсуждения. Назначение препарата требуется выполнить в возможно ранние сроки. Во избежании развития резистентной микрофлоры коррекцию антибактериальной терапии проводят раз в 48–72 часа, при подозрении на неэффективность назначенной антибиотикотерапии. Антибиотик должен быть «адекватен» инфекту.

**Цель и задачи исследования:** повышение эффективности профилактики и лечения инфекционных осложнений генерализованного характера вызванных грамположительной флорой для улучшения исходов ожоговой болезни у тяжелообожженных;

определить эффективность использования разнообразных современных антибактериальных препаратов у больных с обширной термической травмой и разработать наиболее эффективные схемы их применения.

В современных условиях появления и распространения антибиотикорезистентных возбудителей, особенно среди грамположительных микроорганизмов, выбор эффективных препаратов и схем антибактериальной терапии затруднен. Наиболее часто применяемыми при лечении инфекции препаратами являются беталактамы, аминогликозиды, макролиды, гликопептиды и др. Однако каждая группа препаратов имеет свою специфическую фармакокинетику и отличается особенностями антимикробного действия и путями реализации антимикробного эффекта [8], без учета которых назначение препарата или их комбинации может оказаться малоэффективной, а в худшем случае, нанести вред состоянию пациента.

**Аминогликозиды** сохраняют свое значение как эффективные средства лечения инфекций, вызываемых преимущественно грамотрицательными микроорганизмами. Новые аминогликозиды высокоэффективны в отношении синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий.

С учетом полимикробной этиологии раневой инфекции, обязательного анаэробно-аэробного состава ассоциаций в области ожоговой раны, особенно на ранних стадиях ожоговой болезни, аминогликозиды назначаются по показаниям в

сочетаниях с бета-лактамами и антианаэробными антибиотиками.

**Фторхинолоны.** Группа хинолонов – многочисленная группа антибактериальных лекарственных препаратов, обладающих сходным механизмом действия: ингибированием синтеза бактериальной ДНК. Фторхинолоны хорошо проникают в ткани и жидкости организма, альвеолярные макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты, желчевыводящие, дыхательные пути, легкие, слизистую желудочно-кишечного тракта, почки, половые органы, мочу, слюну, мокроту, желчь, альвеолярную жидкость. Концентрации фторхинолонов во многих тканях близки к сывороточным или превышают их. Все фторхинолоны подвергаются метаболизму с образованием неактивных метаболитов и медленно выводятся из организма почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, а также с желчью и фекалиями.

Фторхинолоны – высокоэффективные лекарственные средства. Область применения препаратов второго поколения – как правило, внутрибольничные инфекции различного генеза и локализации: инфекции дыхательных путей, брюшной полости, кожи и мягких тканей, костей и суставов, септицемия, бактериемия. Фторхинолоны III–IV поколений являются препаратами выбора в лечении внебольничных инфекций, вызванных пенициллин-резистентными штаммами *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*. Они применяются для лечения инфекций дыхательных путей, костей и мягких тканей, урогенитальных инфекций. Такие препараты, как тровафлоксацин и моксифлоксацин, обладающие очень широким спектром антимикробной активности, включая также анаэробные микроорганизмы и метициллин-резистентные стафилококки, в перспективе могут быть средствами выбора при эмпирической терапии наиболее тяжелых инфекций в стационаре – внебольничной пневмонии тяжелого течения, респираторно-ассоциированной пневмонии, сепсиса, смешанных аэробно-анаэробных интраабдоминальных и раневых инфекций. Спектр действия хинолонов I поколения ограничивается влиянием на некоторые грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*. У II поколения хинолонов (ранние фторхинолоны) значительно возросла активность в отношении широкого спектра грамотрицательных аэробных микроорганизмов, в том числе множественно-резистентных, а также золотистых стафилококков. С момента внедрения в клинику и по настоящее время лидирующее положение занимают четыре монофторированных представителя II поколения фторхинолонов: цiproфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин и норфлоксацин. Цiproфлоксацин (ципробай, ципринол) иначе называют

«золотым стандартом» фторхинолонов. Результатом научных изысканий явилось создание фторхинолонов III и IV поколений, антибактериальное действие которых по отношению к грамотрицательным микроорганизмам не уступает действию препаратов II поколения (кроме синегнойной палочки). Что касается грамположительной флоры, то в данном случае новые фторхинолоны существенно превосходят ранние. Кроме того, препараты IV поколения эффективны также в отношении неспорообразующих анаэробов, в том числе в отношении штаммов, устойчивых к действию ранних фторхинолонов. В клиническую практику постепенно входят такие новые фторхинолоны, как левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, ситафлоксацин, клинафлоксацин и др. Перечисленные препараты традиционно более активны в отношении грамположительных аэробных микроорганизмов (особенно моксифлоксацин, гатифлоксацин и гемифлоксацин). По активности в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов они уступают ципрофлоксацину.

**Беталактамы** (*беталактамы*) являющиеся наиболее эффективными средствами современной антибиотикотерапии. Они обладают бактерицидным типом действия, высокой активностью в отношении прежде всего грамположительных бактерий, быстрым наступлением антибактериального эффекта и преимущественным влиянием на бактерии в стадии пролиферации. Беталактамы способны проникать в клетку и воздействовать на находящиеся внутри нее возбудители; в процессе лечения к ним медленно развивается устойчивость микроорганизмов. Беталактамы антибиотиков обладают низкой токсичностью для макроорганизма и хорошей переносимостью даже при длительном применении больших доз. К этой группе антибиотиков относятся хорошо известные пенициллины и цефалоспорины. Однако, за последние десятилетия эффективность данных групп антибиотиков значительно снизилась из-за появления все большего количества штаммов микроорганизмов обладающих резистентностью к данным группам антибиотиков. Особенно это присуще штаммам стафилококка, который и является одним из ведущих в развитии грамположительного сепсиса у обожженных.

**Группа цефалоспоринов:** цефалоспорины представляют один из наиболее обширных классов антимикробных препаратов. В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

В настоящее время цефалоспориновые антибиотики занимают ведущее место при лечении инфекций в стационаре различной локализации. Широкий спектр антибактериальной активности, хорошие фармакокинетические характеристики, низкая токсичность, хорошая сочетаемость с другими антибактериальными средствами делают цефалоспорины препаратами выбора при многих инфекциях. В тоже время ограничением применения цефалоспоринов является развитие резистентных к ним штаммов микроорганизмов в результате продукции бактериями  $\beta$ -лактамаз. Особенно эта проблема стала актуальна в последние годы в Украине из-за широкого применения цефалоспоринов. Неоправданно широкое и бесконтрольное применение цефалоспоринов III поколения привело в конечном итоге к появлению резистентных госпитальных штаммов, что и стало единственным, но очень серьезным ограничением в использовании этой группы антибиотиков. Развитие устойчивости связано с продукцией бактериями плазмидных  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра, а также гиперпродукцией хромосомных  $\beta$ -лактамаз, способных инактивировать цефалоспорины III поколения. Появление и накопление таких штаммов наиболее вероятно в отделениях, где по тяжести состояния более 70–80% пациентов получают антибиотики, например, отделения интенсивной терапии и реанимации, отделения гнойной хирургии.

В клинической практике известны два цефалоспорины IV поколения – цефепим и цефпиром.

После широкого внедрения в клинику антисинегнойных  $\beta$ -лактамов, современных аминогликозидов, фторхинолонов и карбапенемов проблема госпитальных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, казалась, несколько отступила. Но в стационарах возникли новые трудности, которые необходимо преодолевать: это резистентность других грамотрицательных бактерий, а также суперинфекции, вызванные множественноустойчивыми стафилококками, энтерококками и другой грамположительной флорой [9].

Для профилактики и лечения ранних септических осложнений в клинической практике все большее место находят карбапенемы.

**Карбапенемы** относятся к беталактамам. Представители: имипенем (Тиенам) и меропенем (Меронем).

По сравнению с пенициллинами и цефалоспорины, они: 1) более устойчивы к гидролизующему действию бактериальных беталактамаз, в том числе беталактамаз расширенного спектра; 2) обладают более широким спектром активности; 3) способны быстрее проникать через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и, кроме того, оказывать в отношении них выраженный постантибиотический эффект. Карба-

пенемы оказывают мощное бактерицидное действие, обусловленное нарушением образования клеточной стенки бактерий.

**Спектр активности.** Карбапенемы имеют один из наиболее широких спектров действия, подавляя многие грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы. К карбапенемам чувствительны стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, включая *S. pneumoniae* (по активности в отношении антибиотикорезистентных стрептококков карбапенемы уступают ванкомицину), гонококки, менингококки. Имипенем действует на *E. faecalis*. Карбапенемы высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер, ацинетобактер, морганелла), в том числе в отношении штаммов, резистентных к цефалоспорином III–IV поколения и ингибиторозащищенным пенициллинам. Несколько ниже активность в отношении протей, серраций, *H. influenzae*. Большинство штаммов *P. aeruginosa* изначально чувствительны, но в процессе применения карбапенемов отмечается нарастание резистентности. Карбапенемы высокоактивны в отношении спорообразующих (кроме *C. difficile*) и неспорообразующих (включая *B. fragilis*) анаэробов. Вторичная устойчивость микроорганизмов (кроме *P. aeruginosa*) к карбапенемам развивается редко. Для устойчивых возбудителей (кроме *P. aeruginosa*) характерна перекрестная резистентность к имипенему и меропенему.

**Фармакокинетика.** Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах. Карбапенемы не метаболизируются, выводятся преимущественно почками в неизменном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации. Применяются при тяжелых инфекциях различной локализации, включая назокомиальные, при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии.

Исходя из данных литературы, собственных наблюдений определено, что более эффективным, при явлениях сепсиса вызванного грамположительной флорой, применение имипенема, как более активного в отношении *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* и других стафилококков, не продуцирующих коагулазу, которые в большинстве случаев вызывают септическое состояние у больных с ожогами.

**Гликопептиды** природные антибиотики – ванкомицин и тейкопланин «Таргоцид». В настоящее время гликопептиды являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных MRSA,

MRSE, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам. Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и КНС действуют бактериостатически. Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.

**Фармакокинетика.** Гликопептиды практически не всасываются при приеме внутрь. Биодоступность тейкопланина при в/м введении составляет около 90%. Гликопептиды не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде, поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция доз. Препараты не удаляются при гемодиализе. Период полувыведения ванкомицина при нормальной функции почек составляет 6–8 ч, тейкопланина – от 40 до 70 ч. Длительный период полувыведения тейкопланина дает возможность назначать его один раз в сутки.

Показания: инфекции, вызванные MRSA, MRSE. Стафилококковые инфекции при аллергии к β-лактамам. Тяжелые инфекции, вызванные *Enterococcus spp.*, *S. jeikeium*, *B. cereus*, *F. meningosepticum*. Эмпирическая терапия угрожающих жизни инфекций при подозрении на стафилококковую этиологию: катетер-ассоциированный сепсис.

Отличия тейкопламина «Таргоцид» от ванкомицина:

- более активен в отношении MRSA и энтерококков,
- менее активен в отношении КНС,
- более длительный период полувыведения,
- реже вызывает почечную недостаточность,
- может вводиться путем медленной в/в инфузии или струйно.

Данные отличия позволяют нам рекомендовать именно «Таргоцид» для лечения генерализованных инфекционных осложнений вызванных грамположительной флорой у больных с обширной термической травмой.

Однако, следует отметить, что мы воздерживаемся от назначения гликопептидов у больных в остром периоде ожоговой болезни, так как в этом периоде рана контаминирована смешанной флорой и для профилактики или лечения септических осложнений требуется использование препаратов более широкого спектра действия или комплекса антибиотиков разнонаправленного действия, а совместное использование тейкопланинов с иными группами антибиотиков в значительной мере повышает риск побочных эффектов от их применения.

Появление штаммов энтерококков и стафилококков устойчивых к ванкомицину, и потенциальная угроза их широкого распространения обусловили потребность во внедрении в медицинскую практику новых препаратов, активных в отношении множественноустойчивых грамполо-

Предлагаемые схемы антибиотикотерапии у больных с обширной ожоговой травмой

Сутки после травмы	Основная	Резервная
1–10	Карбапенемы + нитроимидазолы	Цефалоспорины IV поколения + аминогликозиды + нитроимидазолы
11–20	Цефалоспорины III поколения + аминогликозиды + нитроимидазолы	Фторхинолоны III–IV поколения
21–30	Гликопептиды	Цефалоспорины III поколения
Более 30	Полусинтетические пенициллины с ингибиторами $\beta$ лактамаз	Фторхинолоны II поколения

ложительных микроорганизмов [3].

В настоящее время появился новый класс синтетических антимикробных средств – *оксазолидиноны* и первым его представителем является линезолид («Зивокс»). В Украине зарегистрирован в конце 2004 года.

Механизм действия Зивокса связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки на ранних этапах, что препятствует развитию перекрестной резистентности к ряду других групп антибиотиков.

Препарат активен по отношению ко всем клинически значимым грамположительным возбудителям, доказана клиническая эффективность при метициллинрезистентных и ванкомицинрезистентных штаммах [16].

Основываясь на данных литературы, собственных методах исследования в нашей клинике разработаны и применяются следующие схемы антибактериальной терапии направленные на раннюю профилактику и лечение генерализованных инфекционных осложнений у тяжелообожженных (табл. 1).

Предложенные схемы отображают динамику использования антибактериальных препаратов согласно периодам течения тяжелой ожоговой болезни с учетом изменений пейзажа микрофлоры, вегетирующей на ранах и в биологических средах пострадавшего. Так в период ожогового шока, острой ожоговой токсемии микрофлора ожоговых ран представлена, как правило, ассоциатами условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, что требует использования препаратов оказывающих преимущественное действие на данные микроорганизмы. В дальнейшем, основными возбудителями ожоговой инфекции являются *S.aureus* и *Ps.aeruginosa*, при этом наибольшую опасность представляют госпитальные штаммы стафилококка, об-

ладающие высокой степенью резистентности к антимикробным препаратам. По мере очищения ран от некротических тканей, оперативного восстановления кожного покрова и эпителизации поверхностных ожоговых ран определяется существенное снижение кантаминации пострадавшего грамотрицательной микрофлорой, однако опасность развития (или дальнейшего течения) инфекционных осложнений вызванных высоковирулентными штаммами стафилококка остаются и требуют дальнейшего использования высокоэффективных антибактериальных препаратов. И только при успешном купировании генерализованных инфекционных осложнений у тяжелообожженного, после восстановления утраченного кожного покрова и стабилизации общего состояния, антибактериальная терапия может приобрести профилактический характер и длиться вплоть до заживления донорских участков и подготовки выписки больного из стационара.

Таким образом, системная антибактериальная терапия наряду с такими методами лечения, как лечение в абактериальной среде, своевременная хирургическая обработка или эксцизия ожоговой раны, иммунотерапия и иммунопрофилактика, энтеральное и парентеральное питание и другими, являются важным методом борьбы с инфекцией ожоговой раны и инфекционными осложнениями ожоговой болезни. Рост количества полирезистентных штаммов микроорганизмов, высеваемых из ожоговых ран, в основном штаммов *S.aureus*, обладающих высокой устойчивостью к большинству применяемых сегодня противомикробных средств, приводит к необходимости применения новых эффективных антибактериальных препаратов для борьбы с ожоговой инфекцией.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Альес В. Ф., Миронов П. И., Шадчиев А. П. Этиология, эпидемиология и классификация сепсиса у детей // Анест. И реаниматол. – 2002. – № 1. – С.63–66.
2. Белобородов В. Б. Проблема нозокомиальной инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии и роль карбапенемов // Клин. фармакология и терапия. –1998. –N 7. – С.13–16.
3. Грудинина С. А. и соавт. Антибиотики и химиотерапия, Т. 46. № 2. 2002. с. 12–17.
4. Миронов П. И., Руднов В. А. Проблемы и перспективные направления коррекции медиаторного ответа при сепсисе // Анест и реаниматол. – 1999. – № 3. – С. 52–54.
5. Светухин А. М., Саркисов Д. С., Жуков А. О. хирургический сепсис – определение понятия. Вопросы терминологии // Хирургия. – 1999. – № 10. – С. 10–12.
6. Шаповал С. Д. Аналіз летальності у хворих на сепсис в умовах спеціалізованого септичного стаціонару // Львів. Мед. часопис. – 2001. – № 3. – С. 107–108.
7. Яковлев С. В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. – М., 1997. – 148 с.
8. Яковлев С. В., Ухин С. А. Азитромицин: основные свойства, оптимизация режимов применения на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров // Ліки України. – 2008. – № 1. – С. 50–56.
9. Яковлев С. В. Цефепим – цефалоспориновый антибиотик 4-го поколения; Антибиотики и химиотерапия, 1999; 44(7): 32–7.
10. Bone R. Arch Int Med 1994; 154: 26–34.
11. Bone R. C. The patogenesis of sepsis // Ann. Int. Med. – 1991. –Vol. 115 – P. 457–469.
12. Chambers H. Emerg Infect Dis 2001; 7: 2–8.
13. Klefth H, Hoepelman A, Zhou W. et al. Arch Int Med 1993; 153: 2241–7.
14. Magliacani G., Stella M., Calcagni M. Antimicrobial therapy problems in burn sepsis. Ann.Medit.Burns Club. 1994, 7, 2, 84–87
15. Opal S, Cohen J. Crit care Med 1999; 27: 1608–16.
16. Peery C. M. & Jarvis B. Drugs 2001. 61/4; 525–51
17. Rengel-Fausto M, Pittet D, Costigan M. JAMA 1995; 273: 117–23.
18. Sands K. E., Bates DW, Lancken PN. et al. JAMA 1997; 278: 234–40.
19. Sanyal S. C., Mokaddas E. M., Gang R. K., Bang R. L. Microbiologi of septicemia in burn patients, Ann. Of burns and fire dis., V.XI, № 1., 1998, 19–22