

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А.А. Хижняк, Ю.В. Волкова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. В статье приведены данные исследования, целью которого было определить наиболее адекватный антибактериальный препарат для проведения стартовой антибиотикотерапии у пациентов с травматической болезнью. Установлено, что приоритетными препаратами для лечения пациентов являются фторхинолоны III–IV поколений — левофлоксацин, гатифлоксацин. Их применение достоверно уменьшает частоту инфекционных осложнений и летальности, а также длительность нахождения пациентов в стационаре в сравнении с использованием карбапенемов и цефалоспоринов III поколения. Гатифлоксацин можно считать препаратом выбора для лечения пациентов с травматической болезнью.

Ключевые слова: травматическая болезнь, инфекционные осложнения, антибиотикотерапия.

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ТРАВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ

А.А. Хижняк, Ю.В. Волкова

Резюме. У статті приведені дані дослідження, метою якого було визначити найбільш адекватний антибактеріальний препарат для проведення стартової антибіотикотерапії у пацієнтів з травматичною хворобою. Встановлено, що пріоритетними препаратами для лікування таких пацієнтів є фторхінолони III–IV покоління — левофлоксацин, гатифлоксацин. Їх застосування достовірно зменшує частоту інфекційних ускладнень і летальності, а також тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі порівняно з використанням карбапенемів і цефалоспоринів III покоління. Гатифлоксацин можна вважати препаратом вибору для лікування пацієнтів з травматичною хворобою.

Ключові слова: травматична хвороба, інфекційні ускладнення, антибіотикотерапія.

DIFFERENTIATED FITTING FOR ANTIBACTERIAL THERAPY IN THE COMPLEX OF INTENSIVE THERAPY OF TRAUMATIC ILLNESS

A.A. Khizhnyak, Yu.V. Volkova

Resume. These researches are resulted in the article, the purpose of which was to define the most adequate antibacterial preparation for the leadthrough of starting antibacterial therapy for patients with traumatic illness. It is set that the indicated group of patients have fluoroquinolones of III–IV generations (levofloxacin, gatifloxacin) priority preparations, because their application is accompanied the reliable diminishing of frequency of infectious complications, lethality, and also duration of finding of patients in permanent establishment by comparison to the use of carbapenems and cephalosporines of the III generation. Gatifloxacin solution for infusion it is possible to consider preparation of choice at the indicated group of patients.

Keywords: traumatic illness, infectious complications, antibacterial therapy.

Адрес для переписки:

Волкова Юлия Викторовна

тел.: 067-954-82-65

E-mail: doktorvolkova@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

В результате достигнутого обществом научно-технического прогресса социальное и медицинское значение проблемы травматизма имеет тенденцию к стойкому увеличению [1, 2]. Течение травматической болезни зависит от тяжести, обширности, характера и локализации повреждений. При этом компоненты интенсивной терапии, прежде всего, должны быть подобраны с учетом патогенетического принципа течения различных ее вариантов [3]. Течение травматической болезни включает в себя четыре периода: острой реакции на травму, ранний, поздних проявлений и реабилитации [2]. В остром периоде интенсивная терапия направлена на борьбу с травматическим шоком и непосредственным повреждением органов и тканей, в ран-

нем — на коррекцию многокомпонентной гипоксии и, как ее последствия, нарушения функций различных органов с присоединением гнойной инфекции, в позднем — на ликвидацию вторичных осложнений, среди которых особое место занимают осложнения инфекционного характера [4]. Они развиваются в разные сроки после травмы и способствуют наступлению неблагоприятного исхода травматической болезни, особенно у пациентов, длительно находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии [2]. Именно поэтому эффективная профилактика и лечение инфекционных осложнений в лечении тяжелых повреждений имеет важное общемедицинское значение [5].

В литературе имеются многочисленные сведения, посвященные клинике, лабораторной диаг-

ностике, лечению и профилактике инфекции у пациентов хирургических стационаров. Известно, что в развитии инфекционных осложнений, повышающих летальность и продолжительность лечения пострадавших с политравмой, принимают участие условно-патогенные микроорганизмы, циркулирующие в стационаре [6]. Вместе с тем в настоящее время результаты лечения больных с инфекцией, несмотря на наличие большого арсенала антибактериальных препаратов, продолжают оставаться неудовлетворительными, что определяется тяжестью состояния больных, высоким уровнем резистентности микробов к традиционным антибиотикам, быстрым развитием устойчивости к ним в процессе лечения, частыми рецидивами инфекции во время и после окончания антибактериальной терапии. Кроме того, необоснованное, бессистемное применение антибиотиков ведет к быстрой селекции и распространению в отделении устойчивых штаммов микроорганизмов [7].

Среди всех вероятных независимых факторов риска летальности в отделении интенсивной терапии на первом месте стоит неадекватная антибактериальная терапия, хотя она является из факторов риска, который врач может контролировать и оказывать на него влияние [8, 9]. Именно поэтому стратегия рациональной антибиотикотерапии является одним из наиболее важных компонентов в комплексе интенсивной терапии травматической болезни.

В современных условиях рациональное планирование антибактериальной терапии в стационаре можно только на основании данных микробиологического мониторинга с учетом основных механизмов резистентности возбудителей [6].

Учитывая приведенные данные, нами было проведено исследование, целью которого явился поиск наиболее оптимального препарата для проведения антибактериальной терапии в комплексе интенсивной терапии травматической болезни, направленного на уменьшение количества вторичных инфекционных осложнений, длительности пребывания пациентов в стационаре и летальности.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 142 пациента с политравмой, 91 мужчина и 51 женщина, доставленных в стационар с места получения травмы и не имевших при поступлении признаков инфекционных осложнений. Возраст больных варьировал от 19 до 50 лет. Для сравнительного анализа было отобрано 4 группы пострадавших I, II, III и IV, по 30, 34, 36 и 42 человека, соответственно, которые достоверно не различались по полу, возрасту, антропометрическим данным, характеру и степени тяжести повреждений, срокам поступления в стационар с момента травмы. Тяжесть политравмы была сравнима во всех группах и, при оценке по шкале ISS, составляла $28,17 \pm 5,62$; $27,74 \pm 6,25$; $27,25 \pm 3,61$ и $26,85 \pm 4,74$ бала, соответственно. При поступле-

нии тяжесть состояния всех больных по шкале ВПХ-СП превышала 21 балл, прогноз по шкале TS составил 10–13 баллов. При выборе пациентов для исследования особое значение придавали сочетанности повреждений, различные варианты и количество которых оказывает непосредственное влияние на течение травматической болезни (таблица).

Таблица
Распределение больных по типу повреждений

Характер травмы	Группа больных				Всего
	I (n=30)	II (n=34)	III (n=36)	IV (n=42)	
A+C+T	8	5	5	5	23
A+C+ЧМТ	5	9	7	11	32
C+T+ЧМТ	7	7	7	9	30
A+T+ЧМТ	4	9	10	9	32
A+T+C+ЧМТ	6	4	7	8	25

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая, А – абдоминальная, Т – торакальная и С – скелетная травма.

Учитывая, что целенаправленное применение антибиотикотерапии в остром и раннем периодах травматической болезни невозможно ввиду длительности получения результатов микробиологического исследования (3–14 сут), а профилактическое — исключает момент внезапности получения пациентами травмы, актуальным является эмпирическое назначение антибиотиков, осуществляемое по деэскалационному принципу [10].

Деэскалационная антибиотикотерапия заключается в раннем ее начале и в адекватных дозах антибиотиков широкого спектра действия для предупреждения раннего быстрого прогрессирования инфекции. Она основывается на постулатах доказательной медицины и предусматривает 4 ключевых принципа: безотлагательное начало, выбор препарата с учетом его способности проникать в ткани, высокие и индивидуально подобранные дозы, начало с препаратов широкого спектра действия с последующим переходом на терапию антибиотиками суженного спектра на основании данных микробиологического исследования для более полного охвата одного или нескольких патогенных возбудителей [10].

Назначение антибактериальных препаратов всем пострадавшим проводили согласно микробному пейзажу и уровню антибиотикорезистентности наиболее часто встречаемых возбудителей инфекций, приобретенных непосредственно в отделении интенсивной терапии. При этом предпочтение отдавали карбопенемам, цефалоспорином III и фторхинолонам III и IV поколения. В комплексе интенсивной терапии травматической болезни с первых суток пребывания в стационаре пациенты I группы получали имипенем (Тиенам) в дозе 1,5 г 3 раза в сутки, II группы — цефтазидим (Фортум) в дозе 2,0 г 2 раза в сутки, III группы — левофлоксацин (Таваник) в дозе 500 мг 2 раза в сутки и IV группы — гатифлоксацин (Бигафлон)

в дозе 400 мг 2 раза в сутки. Для увеличения широты стартового спектра антибактериальных препаратов всем пациентам с первых суток назначался метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в сутки.

Материалом для исследования возбудителей инфекций дыхательных путей и легких были бронхоальвеолярная жидкость, аспират трахеобронхиального дерева или мокрота. Для диагностики инфекций мочевыводящих путей исследовали пробы мочи средней порции или полученные с помощью катетера. При определении возбудителей бактериемии отбирали парные пробы крови из разных вен, раневой инфекции — раневое отделяемое, экссудаты полостей, пункционный материал. Доставка материала в лабораторию осуществлялась не позднее 3 час с момента забора.

Для определения чувствительности штаммов микроорганизмов к антибиотикам использовали диско-диффузионный метод, основываясь на рекомендации Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США, 2003) [11], диски с антибиотиками компании «AB Biodisc» (Швеция), агар Мюллера-Хинтона («bioMérieux», Франция). Контроль качества определения чувствительности проводили с помощью контрольных штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213; *S. aureus* ATCC 38591; чувствительности грамотрицательных бактерий — *E. coli* ATCC 25922; *E. coli* ATCC 35218; продукции энтеробактериями бета-лактамаз — *P. aeruginosa* ATCC 27853; *K. pneumoniae* ATCC 700603.

Идентификацию возбудителей проводили экспресс-методом путем микроскопии образца, посева материала на кровяной агар и подсчета всех разновидностей колоний микроорганизмов с учетом морфологических и культуральных свойств через 18–24 час. Для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам брали суточные культуры, из которых готовили бактериальную суспензию в стерильном питательном бульоне, соответствующему по мутности стандарту 0,5 по МакФарланду. Использовали наборы дисков с антибиотиками, соответствующими перечню лекарственных препаратов, применяемых в стационаре, в том числе используемых в исследовании.

Провели сопоставление данных микробиологического исследования с клинико-лабораторными показателями в динамике.

Для оценки достоверности отличий использовали t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя частота инфекционных осложнений у больных I группы составила 60,5±3,1%, II — 54,2±4,5, III — 55,6±3,2%. В IV группе пациентов она составила 42,6±3,5% и была достоверно (p<0,05) ниже таковой остальных групп (рис. 1).

Развитие инфекционных осложнений способствовало удлинению сроков госпитализации в среднем вдвое, при этом у больных I группы — от 19,1±3,6 до 35,2±1,4 койко-дня, II — от 18,2±2,2 до 34,4±4,1 койко-дня, III — от 16,9±5,2 до 30,4±2,8 койко-дня, что достоверно (p<0,05) отличало ее от первой и второй групп, и IV — от 14,3±3,8 до 26,2±2,3 койко-дня, что было достоверно (p<0,05) ниже такового остальных групп (рис. 1).

Частота летальных исходов в IV группе была недостоверно ниже, чем у остальных групп и составила 10,2±0,8, 11,6±0,7, 9,3±0,9 и 7,4±0,5% случаев в I, II, III и IV группе, соответственно (рис. 1).

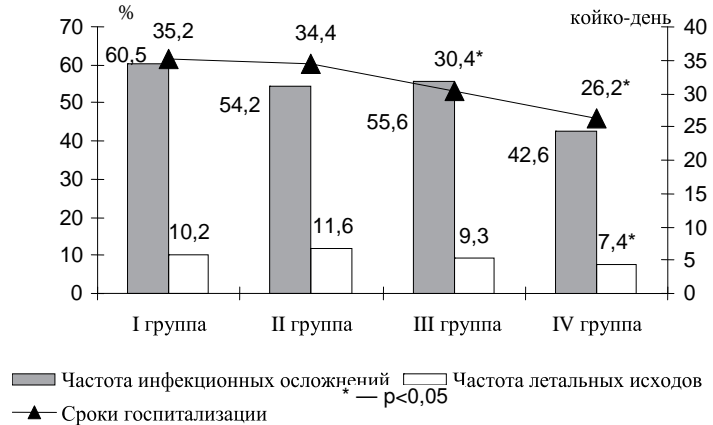


Рис. 1. Средняя частота развития инфекционных осложнений (%), средняя частота летальных исходов (%), средняя длительность койко-дня у обследуемых пострадавших

Известно, что частота развития инфекционных осложнений определяется тяжестью состояния, величиной кровопотери, длительностью операции, продолжительностью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и интенсивностью ухода за пациентом. Учитывая, что приведенные параметры у обследуемых пациентов достоверно не отличались, ведущую роль в идентификации отличия групп на предмет инфекционных осложнений играла проводимая антибиотикотерапия.

В структуре осложнений у всех пострадавших выделяли различные формы раневой инфекции, поражения внутренних органов и сепсис. Частота развития местных инфекционных осложнений составляла в среднем 15,6±1,2% и не отличалась у пациентов разных групп. Сепсис развился у 0,7% больных.

Висцеральные инфекционные осложнения у пострадавших развились в 43,3±2,1% случаев в I группе и в 42,5±2,9% — во II. У пациентов III группы они развились в 38,1±1,3% случаев, что было достоверно (p<0,05) реже в сравнении с предыдущими группами. В IV группе данный показатель составил 35,2±1,9% и был достоверно (p<0,05) меньше такового I, II и III группы (рис. 2).

У 58,7% пациентов длительно находящихся в отделении интенсивной терапии политравмы, развились два вида инфекционных осложнений, а у 33,5% — три.

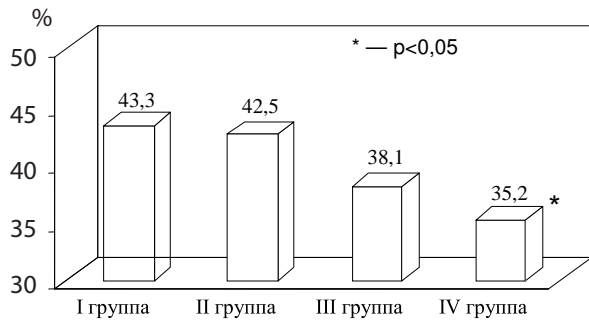


Рис. 2 Частота розвитку висцеральних інфекційних ускладнень, %

Начинаючи з перших суток після травми, у постраждалих відзначали збільшення рівня лейкоцитозу на фоні різко вираженої лімфопенії.

Із 96 хворих, знайдених в умовах ІВЛ не менше 48 год, тільки у 3 пацієнтів не виявили госпітальних штамів мікроорганізмів (частота виявлення складала 98,9%). Із клінічного матеріалу 138 пацієнтів виділили 457 штамів збудителів. У 129 (90,8%) пацієнтів опреділили комбінації збудителів, у 13 (9,4%) — один збудитель (у 12 — *K. pneumoniae* і у 1 — *Proteus spp.*). При цьому *K. pneumoniae* виділили у 85 хворих (65,92%), *P. aeruginosa* — у 70 (54,3%) і *Acinetobacter spp.* — у 55 (42,6%). У 47 постраждалих (36,4%) виявили ентерококки, гриби роду *Candida*, *E. coli* і *Staphylococcus spp.* Основних збудителів інфекційних ускладнень виявили вже на 3–5 сут госпіталізації, що дозволило здійснити перехід на терапію антибіотиками вузького спектра дії для більш повного охоплення одного або декількох патогенних збудителів.

Спектр мікроорганізмів, виділених від пацієнта, в динаміці змінювався. Імали місце елімінація, повторне виділення одного і того ж збудителя і поява збудителя, відсутствовавшего в попередніх посівах. Слід відзначити, що зустріч повторного виділення мікроорганізмів і суперінфекція були нижче у хворих IV групи в порівнянні з такою решти груп, однак це відміння було недостовірним ($p > 0,05$).

Аналізуючи дані бактеріологічного дослідження також виявили, що ускладнення при летальному кінці частіше, ніж у виживших постраждалих, були пов'язані з наявністю комбінації грамотрицателів, грампозитивних бактерій і грибів, частіше виявлялись ускладнення декількох анатомічних локалізацій і повторне виділення збудителя ($p < 0,05$). При цьому в клінічному матеріалі виживших хворих частіше виявляли грампозитивні бактерії ($p < 0,05$), а у померлих — грамотрицателі ($p < 0,05$). Із крові пацієнтів з несприятливим кінцем достовірно ($p < 0,05$) частіше виділяли *Klebsiella spp.* і *P. aeruginosa*. При цьому летальність пацієнтів при виділенні *P. aeruginosa* складала 78,4%, *S. aureus* — 65,7%, *Enterococcus spp.* —

38,2%, *K. pneumoniae* — 63,5%, що позиціонує грамотрицателів як фактор ризику летального кінця у постраждалих з важкою політравмою.

Основними збудителями госпітальної інфекції у досліджуваних хворих були *S. aureus*, (в 62,3% випадків) і *E. coli*, (в 21,5%). При цьому також відзначили, що чим важче перебіг травматичної хвороби, тим вище частота виділення грамотрицателів ($p < 0,05$), особливо *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* і *Acinetobacter spp.*

Як було сказано вище, в процесі проведення дослідження змінювався не тільки спектр, але й чутливість збудителів до антибіотичних препаратів. Наприклад, серед штамів *P. aeruginosa* чутливими до іміпенему (Тіенам) були 56,6±5,4% штамів, до цефтазидиму (Фортум) — 55,3±5,1%, до левофлоксацину (Таванік) — 65,8±5,2% і до гатифлоксацину (Бігафлон) — 72,5±4,5%. Серед штамів *S. aureus* чутливими до іміпенему (Тіенам) були 43,4±4,7%, до цефтазидиму (Фортум) — 46,5±5,1%, до левофлоксацину (Таванік) — 61,8±6,2% і до гатифлоксацину (Бігафлон) — 66,3±4,6%.

Результати кожного дослідження використовували для корекції терапії і переходу на антибіотикотерапію препаратами більш вузького спектра дії.

ВИВОДИ

1. Частота розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів з політравмою складає 53,8±3,6%. Їх особливістю є поліетиологічність, різноманітність спектра збудителів, комбінації грампозитивних, грамотрицателів і грибів при інфекціях різної локалізації, зміна мікробного пейзажу в процесі лікування.
2. Інфекційні ускладнення у пацієнтів з політравмою починають розвиватися в ранній період травматичної хвороби (3–10 сут), при цьому у 73,1% пацієнтів збудителі виділяються більш ніж з однієї анатомічної області. Це визначає необхідність упреждаючого характеру антибіотичної терапії, яку слід проводити за принципом деескаляції.
3. В структурі збудителів госпітальної інфекції у постраждалих з політравмою грамотрицателі складають 59,4±2,4%, грампозитивні — 33,1±2,5% і гриби — 7,2±0,8%. При цьому найбільш часто зустрічаються *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* і *S. aureus*.
4. По результатам дослідження найбільш оптимальним при початковій антибіотичній терапії хворих травматичної хвороби є емпіричне призначення фторхінолонів III–IV покоління. В даному дослідженні доведено, що препаратом вибору можна вважати гатифлоксацин (Бігафлон) ввиду найменшої

высокой степени охвата возбудителей госпитальной инфекции.

5. Назначение гатифлоксацина (Бигафлона) в комплексе интенсивной терапии больных травматической болезнью позволило достоверно снизить частоту развития инфекционных осложнений, в том числе висцеральной локализации, частоту летальных исходов и длительность госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонюк, М. Г. Епідеміологія закритої торакоабдомінальної травми [Текст] / М. Г. Антонюк // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява. – 2002. – Т. 3, №4. – С. 23–27.
2. Селезнев, С.А. Травматическая болезнь и ее осложнения [Текст] / Под ред. Селезнева С.А., Багненко С.Ф., Шапога Ю.Б., Курыгина А.А. – СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.
3. Хижняк, А. А. Патогенетическое обоснование лечебного комплекса острого периода торако-абдоминальной травмы [Текст] / А. А. Хижняк, Ю. В. Волкова // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету. – Харків, 2005. – С. 164–165.
4. Гуманенко, Е.К. Хирургические инфекции – проблема военно-полевой хирургии [Текст] / Е.К. Гуманенко, В.Ф. Лебедев, Т.Н. Суборова, С.В.Гаврилин, В.В. Бояринцев // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2003. – Т. 5. – С. 17.
5. Гур'єв С.О. Особливості полісистемних пошкоджень, що виникають внаслідок дорожньо-транспортних пригод [Текст] / С. О. Гур'єв, В. Д. Шишук // Проблеми військової охорони здоров'я : Збірник наукових праць. – 2006. – Вип. 17. – С. 21–26.
6. Стречунский, Л. С. Антибактериальная терапия: Практическое руководство [Текст] / Л. С. Стречунский, С. Н. Белоусов, С. Н. Козлов – М.: РП «Фамединфо», – 2000. – 190 с.
7. Герич, І. Д. Антибіотикопрофілактика в хірургії [Текст] / І. Д. Герич, В. В. Ващук, І. В. Стояновський [та ін.]. – Львів, Галицька видавнича спілка. – 2001. – 256 с.
8. Gattinoni, L. Пути снижения риска смертности при лечении нозокомиальной пневмонии в ОРИТ [Текст] / L. Gattinoni // Репринт, представленный Mercha. Co, Inc., М., 2001. – 4 с.
9. Rello, J. Optimal us of antibiotics for intubation-assotiated pneumonia [Text] / J. Rello, E. Diaz // Intensive Care Medicine. – 2001. – № 27. – P. 237–239.
10. Усенко, Л. В. Современные подходы к рациональной антибактериальной терапии в условиях ОРИТ (методические рекомендации) [Текст] / Л.В. Усенко – Днепропетровск, ДГМА. – 2002. – 28 с.
11. NCCLS Performance Standarts for Amtimicrobial Susceptibility Testing [Text] / Eleventh Informational Supplement, M100-S11. – 2003. – № 21 (1).