

Stafilokokinio anatoksino vartojimas pooperacinėms žaizdoms gydyti: klinikinio atvejo aprašymas

Staphylococcal anatoxin in treatment of surgical wounds: case report

Giedrė Šemetienė, Eglė Gatelienė, Giedrius Uždavinsys

*Vilniaus universiteto ligoninės Širdies ir kraujagyslių ligų klinikos Širdies chirurgijos centras, Santariškių g. 2,
LT-08661 Vilnius*

El. paštas: egleu@yahoo.com

Vilniaus universiteto Širdies chirurgijos centras

*Vilnius University, Clinic of Cardiovascular Diseases, Centre of Cardiac Surgery, Santariškių str. 2,
LT-08661 Vilnius, Lithuania*

E-mail: egleu@yahoo.com

Pooperacinis mediastinitas po aortokoronariųjų jungčių operacijų – reta, bet labai grėsminga komplikacija, lemianti didelį mirštamumą, sudėtingą gydymą, daugybę papildomų chirurginių procedūrų, ilgą gydymo stacionare laiką, keliolika kartų išaugusias gydymo išlaidas. Šiuolaikiniai gydymo metodai ne visada duoda norimą poveikį, todėl kartais pravartu prisiminti ir seniai pamirštus, bet kartais labai veiksmingus gydymo metodus. Šiame straipsnyje nagrinėjame ligonio, sergančio išemine širdies liga, kuriai būdingas išplitęs visų vainikinių arterijų pažeidimas, klinikinį atvejį. Po operacijos, kurios metu suformuotos 5 apeinamosios aortokoronarinės jungtys, pacientui išsivystė pūlinis mediastinitas, kurį net 8 mėnesius teko gydyti stacionare. Žaizdai sugijus antriniu būdu, krūtinėje, pjūvio vietoje, išliko fistulė, kuri neužgijo dar vienerius metus. Tik pritaikius gydymą stafilokokiniu anatoksinu, fistulę pavyko sugydyti per 2 mėnesius. Šiuolaikinėje širdies chirurgijos praktikoje beveik nebenaudojamas gydymo metodas – imunizacija stafilokokiniu anatoksinu – galėtų būti puiki alternatyva, kai tradiciniai gydymo metodai negelbsti.

Reikšminiai žodžiai: mediastinitas, stafilokokinis anatoksinas, imunizacija.

Postoperative mediastinitis after coronary artery by-pass grafting operations is a rare but threatening complication, causing a high mortality, complicated treatment with a number of additional surgical procedures, long in-hospital stay, several times higher treatment costs. The modern methods of treatment not always enable to achieve desirable results, that is why sometimes it is reasonable to think of old and even forgotten methods of treatment, which might be highly effective in some cases. We present a case of a patient ill with coronary artery disease and three-vessel pathology, who underwent a coronary artery by-pass grafting operation (5 grafts) in our clinic and developed a postoperative complication – mediastinitis, which needed 8 months of in-hospital stay. The patient was discharged from the hospital with a sternal fistula, which persisted for 12 months more despite the complex treatment. Only treatment with staphylococcal anatoxin enabled a closure of the fistula within 2 months. Immunization with staphylococcal anatoxin – the method that is no longer used in modern cardiac surgery – might be a perfect alternative when standard treatment fails.

Key words: mediastinitis, staphylococcal anatoxin, immunization.

Įvadas

Pooperacinis mediastinitas po išilginės sternotomijos nėra dažna (1,5–2,5 %), bet grėsminga komplikacija, kuri padidina kitų organų disfunkcijos riziką, pailgina gydymo stacionare laiką, padidina gydymo išlaidas, dešimtis kartų mirtingumo riziką. Mediastinitas išsivysto praėjus kelioms dienoms ar savaitėms po širdies operacijos [1, 2]. Šiai komplikacijai gydyti dažnai prireikia vienos ar kelių žaizdos audinių išvalymo ir drenavimo procedūrų, atliekamas žaizdos plovimas. Kartais negyvingų audinių defektai padengiami krūtinės (pektoralinio) raumens ar taukinės intarpais. Neretai mediastinitą komplikuoja ilgai negyjančios fistulės [1–3].

Mediastinitas – tarpuplaučio infekcija, kurią dažniausia sukelia gramteigiama mikroflora (stafilokokai), rečiau gramneigiami sukėlėjai [1]. Klinikiniai simptomai gali būti įvairūs, bet pagrindiniai mediastinito požymiai yra krūtinkaulio nestabilumas, dažniausiai lydymas smarkaus skausmo, karščiavimo, žaizdos sekrecijos, neretai susiformuoja poodiniai ar retrosternaliniai pūliniai, galima ir sepsio klinika. Mediastinito vystymąsi lemia tokie rizikos veiksniai: ilgas operacijos laikas, retorakotomijos dėl pooperacinio kraujavimo, perioperacinis mažo širdies išvaromojo tūrio sindromas (angl. *low output*), pooperacinis kvėpavimo nepakankamumas, cukrinis diabetas, lytis, skubi operacija, ilga dirbtinė plaučių ventilacija, ilgalaikis simpatomimetikų poreikis po operacijos. Įrodyta, kad perduodant stafilokokinį užkratą svarbi ir operacinė brigada [3]. Perioperacinė profilaktinė antibiotikų terapija dažniausiai pasirenkama prieš stafilokokinio spektro sukėlėjus. Tai sumažina pooperacinio mediastinito dažnį [3]. Nustatyta, kad gydymo sėkmė priklauso nuo ankstyvos plataus spektro antibiotikų terapijos dar iki nustatant sukėlėją ir nepavėluoto žaizdos atvėrimo, išvalymo, drenavimo. Žaizdos gijimas priklauso nuo audinių perfuzijos, mikroorganizmo jautrumo antibiotikams, paciento imuninės būklės. Kartais taikomas gydymas imunoglobulinų produktais. Literatūroje aprašomas teigiamas pentaglobino (*Biotest*, Vokietija) poveikis gydant mediastinitą.

Klinikinis atvejis

Straiptnyje aprašome atvejį, kai po mediastinito gydymo likusi fistulė buvo sėkmingai išgydyta taikant imunizaciją stafilokokiniu anatoksinu.

59 metų ligonis A.M. buvo skubiai paguldytas į ligoninę dėl nestabilios krūtinės anginos. Be širdies vainiki-

nių arterijų ligos, ligonis sirgo lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), arterine hipertenzija (PAH), dislipidemija, prieš 20 metų buvo operuotas prakiurus apendicitui, kuris komplikavosi difuziniu peritonitu. Koronarografijos metu rasta KVA kamieno stenozė ir reikšmingos stenozės trijose vainikinėse arterijose. Dvyliką gydymo stacionare parą jam buvo atlikta penkių aortokoronariinių jungčių (AKJ) operacija, suformuojant kairės užkrūtinkaulinės arterijos apeinamąją jungtį į priekinę nusileidžiančiąją arteriją (RIA), autovenines jungtis į dešinę vainikinę arteriją (ACD) ir dvi buko krašto šakas (ROMI, ROM II) ir įstrižinę arteriją nuoseklia tvarka. Ankstyvasis pooperacinis laikotarpis buvo normalus, pasėlyje iš krūtinės ląstos drenų bakterijų augimo nebuvo. Šeštą pooperacinę parą pacientui pakilo temperatūra iki 40 °C, vargino kosulys, skrepliavimas. Bakteriologiniame pasėlyje iš skreplių išaugo *Pseudomonas Aeruginosa*. Devintą pooperacinę parą karščiavimas išliko >40 °C, krėtė šaltis, kraujo pasėlyje augo *Proteus Mirabilis* bakterijos. Vienuoliką pooperacinę parą išryškėjo skausmas krūtinėje, atverta žaizda ir diagnozuotas mediastinitas. Kraujo tyrimu nustatyti smarkiai padidėję uždegimo rodikliai. Atlikus krūtinės kompiuterinę tomografiją (KT), rasta tarpuplaučio audinių infiltracija ir skystis už krūtinkaulio. Ligonis buvo gydytas *Fortum* 2 g x 2, *Cefazolini* 2 g x 2, *Biseptoli* 960 mg x 2 pagal antibiotikogramą. 24-ą pooperacinę parą buvo drenuota krūtinės ląsta, taikytas žaizdos plovimas, persiūtas krūtinkaulis, 37-ą parą krūtinės ląsta drenuota pakartotinai. Karščiavimas išnyko, uždegimo rodikliai kraujyje smarkiai sumažėjo. Pakartotinis krūtinės ląstos drenavimas atliktas 65-ą pooperacinę parą. Pasėlyje, imtame iš žaizdos, rasta *Proteus Mirabilis* sukėlėjų. Tęstas gydymas antibiotikais, taikytas žaizdos drenavimas, plovimas ir 94-ą pooperacinę parą iš žaizdos imtame pasėlyje bakterijų nerasta. Nors ligonio būklė pamažu gerėjo, nebebuvo karščiavimo, kraujo tyrimų dinamika buvo teigiama, bet praėjus 6 mėn. po AKJ operacijos, kartojant pasėlį iš žaizdos, nustatytas jautrių vankomicinui *Corynebacterium Strigutum* bakterijų augimas. Tuomet koreguotas gydymas papildomai skiriant vankomicino 1 g x 2, atliktas imunologinis tyrimas, kuriame didesnių nukrypimų nuo normos nerasta. Praėjus 8 mėn. po AKJ operacijos, žaizdai sugijus antriniu būdu, bet išliekant fistulei viduriniame krūtinės trečdalyje, ligonis buvo išrašytas iš stacionaro. 11-ą mėnesį po operacijos atlikta krūtinės ląstos KT –

viduriniame krūtinės ląstos trečdalyje buvo matoma fistulė, 7,5 mm einanti žemyn link krūtinkaulio, kur susidariusi 15 mm x 25 mm ertmė be skysčio. Ligonis nekarščiavo, kraujo tyrimuose uždegimo pokyčių nebuvo, pasėlyje iš fistulės bakterijos neišaugo. Praėjus 1,5 metų po AKJ operacijos, išliekant fistulei krūtinės ląstoje, pakartotas pasėlis iš fistulės. Rastas *Staphylococcus coagulase* (-) MRCNS, jautrus eritromicinui, fuzidiniui, gentamicinui ir vankomicinui. Karščiavimo nebuvo, kraujo pasėlyje bakterijų augimo nerasta, uždegimo rodikliai kraujyje nebuvo padidėję. Rekomenduota tęsti ankstesnį gydymą ir ateityje spręsti dėl chirurginio fistulės gydymo. Ligonis savo iniciatyva kreipėsi į rajono liginę dėl gydymo imunizacija (stafilokokiniu anatoksiniu). Gydymas pradėtas praėjus 23 mėn. po operacijos. Taikytos trys stafilokokinio anatoksino injekcijos po 1 ml į poodį po mente dviejų savaitių intervalu. Praėjus 2 mėn. po imunizacijos ir 2 metams po AKJ operacijos, fistulė visiškai užgijo.

Diskusija

Pooperacinis mediastinitas po AKJ operacijos – nedažna, bet labai grėsminga komplikacija. Literatūros duomenimis, pooperacinis mediastinitas išsivysto 1,5–5 % pacientų ir 20 % padidina mirštamumo riziką [3]. Mediastinitą ar žaizdos supūliavimą 23 % atvejų sukelia *Staphylococcus coagulase* (-) meticilinui atsparus sukėlėjas. Gydymo metodų pasirinkimas priklauso nuo gydančio gydytojo, todėl, kai visi rekomenduojami gydymo metodai jau išbandyti, o žaizda dar nesugijusi, kartais pravartu prisiminti retai taikomus ir nepelnytai pamirštus specifinius gydymo metodus. Šiame atveju aptarime pristatome dar nenaudotą mūsų praktikoje, dabar itin retai taikomą gydymo metodą – imunizaciją stafilokokiniu anatoksiniu. Imunoterapiją plačiau pradėta taikyti 1960 metais. Ji ypač išpopuliarėjo buvusioje Sovietų Sąjungoje, kur buvo naudojama tiek profilaktikai, tiek gydymui, nustačius antibiotikams atsparius *Staphylococcus coagulase* (-) sukėlėjus. Šio gydymo metodo pradininkas prof. Simonas Skurkovičius (Vakarų pasaulyje geriau žinomas kaip citokinių funkcijos autoimuninių ligų patogenezėje atradėjas ir gydymo anticitokiniais pradininkas) pirmasis pagamino žmogaus hiperimuninę antitoksinę-antistafilokokinę plazmą (ASP) bei antistafilokokinį imunoglobuliną (ASIG). Šie preparatai buvo vartojami naujagimių pro-

filaktikai ir gydymui esant nudegimams, pacientams po širdies operacijų, endokarditui, meningoencefalitui, osteomielitui, pneumonijai, kvėpavimo takų infekcijai ir net bronchų astmai gydyti [6].

Nors šiuolaikiniai imunologijos vadovėliai teigia, kad vakcinose nuo daugybės stafilokokinių egzotoksinų nėra, antistafilokokinė plazma pirmą kartą buvo pagaminta Rusijoje 1930 m. imunizuojant donorus. Ji buvo vadinama stafilokokiniu anatoksinu (toksoidu), šitaip „vakcinose“ terminą skiriant preparatams, pagamintiems iš somatinių antigenų, o ne preparatams, pagamintiems iš stafilokokinių egzotoksinų. Toks anatoksinas primena difterijos, stabligės vakcinas ir gaminamas iš adsorbuoto anatoksino (toksoido, Vakaruose vadinamo stafilokokiniu egzotoksinu), apdoroto formalinu, suardant jo toksiškumą, bet išsaugant originalų individualų toksino imunogeniškumą [6]. Nuo 1930 m. Sovietų Sąjungoje ir Europoje atlikta daugybė tyrimų, taikant imunizaciją toksoidu (anatoksinu) tiek profilaktikai, tiek stafilokokinei infekcijai gydyti. Nustatyta, kad kuo daugiau antikūnų prieš stafilokokinį toksiną, tuo stipresnis imunitetas stafilokokinei infekcijai. Poveikis aiškinamas tuo, kad toksinai skatina ne tik fagocitinę leukocitų funkciją, bet ir leukocitolizę, šitaip paruošdami stafilokokus fagocitozei.

Donoro imunizacijai dažniausia naudojama Gemaleya instituto metodika, nes ši schema pripažinta veiksmingiausia: 4 ml anatoksino (toksoido) suleidžiama į poodį tokia schema: 1 ml, 1 ml ir 2 ml – 7 dienų intervalu. Tokia schema užtikrina greičiausią imunizacijos laiką, mažiausią toksino dozę, didžiausius antikūnų titrus bei retas šalutines reakcijas (bėrimas, niežulys, skausmingumas injekcijos vietoje, gali trumpam pakilti temperatūra, pasitaikė vienas anafilaksinis šokas). Didžiausias antistafilokokinės plazmos trūkumas – krauju perduodamų virusinių ligų pavojus (virusinis hepatitas, ŽIV) [6, 7].

AS plazmos poveikis imuninei sistemai daugialypis: neutralizuojami toksinai, mažėja stafilokokinių kolonijų blūznyje, didėja neutrofilų aktyvavimas, stimuliuojami T ir B limfocitai, ypač padaugėja limfocitų receptorių stafilokokams skaičius [7].

Pirmą kartą tokia vakcina (anatoksinas) buvo panaudota 1969 m. [6] antibiotikams atspariai stafilokokinei infekcijai gydyti. Kadangi poveikis buvo geras, Rusijoje tokia praktika labai paplito, ypač jei gydymas antibiotikais ir kitoks kompleksinis gydymas nebūdavo veik-

mingas, vakcinacija „darydavo stebuklus“ [6]. Rusijoje atlikta nemažai tokio gydymo metodo tyrimų, bet jie buvo retrospektyvūs, pirminių duomenų buvo mažai, tiriamųjų grupės mažos, nevienalytės, nebuvo kontrolinių grupių, trūko klinikinių ir laboratorinių duomenų, nenurodyta infekcijos raiška (žaizdos supūliavimas, vietinė infekcija ar sepsis), nebuvo bendrų klinikinio poveikio vertinimų, statistinės analizės.

Nepaisant minėtų trūkumų, rezultatai tikrai verti dėmesio ir tolesnių Gemaleya instituto sukurtu anatoksino (toksoido) vartojimo studijų. AS plazmos ir ASIG sukūrimas ir vartojimas Sovietų Sąjungoje antibiotikams atsparios stafilokokinės infekcijos proveržio metu verčia atidžiai pergalvoti šio gydymo metodo pranašumus ir skatina nepamiršti tokio gydymo būdo ateityje, kai teks įveikti vis dažnėjančias infekcines komplikacijas.

Šie duomenys paneigia mitą, kad negalime pasigaminti žmogaus imunopreparatų kovai su bakterijomis ir padrašina atlikti tolesnius tyrimus kuriant preparatus (panašius anatoksinus, plazmas), kad būtų įveiktos kitos bakterinės infekcijos.

Šiuolaikinės medicinos tikslas – sukurti medžiagas, stiprinančias natūralų organizmo atsparumą, apsaugą, o šie preparatai kaip tik ir turi tokį poveikį, jie atkuria mūsų organizmo gebėjimą priešintis sukėlėjui.

Peržvelgus literatūrą pavyko rasti tik vieną italų gydytojų aprašytą atvejį, kai mediastinitui po AKJ operacijos gydyti buvo pritaikyta autoimunizacija, nes visi kiti iki tol naudoti gydymo metodai buvo neveiksmingi. Iš žaizdos buvo išskirtas infekcijos sukėlėjas (meticilinui atsparus auksinis stafilokokas) ir ligoninės laboratorijoje būtent šiam sukėlėjui paruošta autovakcina. Pacientas buvo autoimunizuojamas kas 2–3 dienas pagal

schema dvi savaites. Jo būklė smarkiai pagerėjo, išnyko mediastinito požymiai, o per vieną mėnesį žaizda visiškai sugijo ir ligonis pasveiko [5].

Mūsų aprašyto liginio žaizda po sternotomijos dėl AKJ operacijos gijo antriniu būdu net 8 mėn., tačiau net ir išrašius ligonį iš stacionaro fistulė krūtinėje išliko. Nors liginio bendra būklė buvo neblogo, tačiau šlaipuoju vidurinio krūtinės trečdaliu fistulė kėlė nuolatinių nerimą. Nepaisant visų taikytų gydymo metodų, būtent imunizacija stafilokokiniu anatoksinu padėjo visiškai sugyti žaizda po dvejų inensyvaus gydymo metų. Taigi, imunizacija anatoksinu gali tapti puikia alternatyva ar papildoma gydymo priemone, kai kiti gydymo metodai neveiksmingi.

Mūsų aprašytu atveju ligonis prieš 20 metų buvo operuotas dėl prakiurusio apendicito, kuris komplikavosi išplitusiu peritonitu. Esant tokiai ligai iš anamnezės, reikia visada pagalvoti apie galimą persistuojančią bakteriemiją ir jos įtaką pooperacinės žaizdos gijimui, komplikacijų galimybei.

Šiuolaikiniai pooperacinio mediastinito ir jo komplikacijų – negyjančių fistulių – gydymo metodai ne visada veiksmingi, todėl kartais pravartu prisiminti ir seniai pamirštus, bet kartais labai efektyvius gydymo metodus. Imunizacija stafilokokiniu anatoksinu galėtų būti puiki alternatyva, kai tradiciniai gydymo metodai negelbsti.

Išvada

Imunizacija stafilokokiniu anatoksinu gali tapti puikia alternatyva ar papildoma stafilokokinės infekcijos sukeltos pooperacinio mediastinito gydymo priemone, kai kiti gydymo metodai neveiksmingi.

LITERATŪRA

1. Robicsek F. Postoperative sterno-mediastinitis. *Am Surg* 2000; 66: 184–192.
2. Mussed SB, Serkey JM, Longworth DL, Cosgrove DM 3rd, Gordon SM. Coagulase-negative staphylococcal sternal wound infection after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(2): 395–401.
3. Sjogren J, Malmsjo M, Gustafsson R, Ingemansson R. Poststernotomy mediastinitis: A review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. *European journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006; 30: 898–905.
4. Fowler VG Jr, O'Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Fer-

guson TB, Peterson ED. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation* 2005; 30:112: 1358–1365.

5. Rizzo C, Bracaccio G, de Vito D, Rizzo G. Efficacy of autovaccination on post-coronary artery bypass grafting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* mediastinitis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2007; 6: 228–229.

6. Kelly J. Immunotherapy against antibiotic-resistant bacteria: the Russian experience with an antistaphylococcal hyperimmune plasma and immunoglobulin. *Microbes and Infection* 2000; 2: 1383–1392.

7. Pennington JE. Newer use of intravenous immunoglobulins as anti-infective agents. *Antimicrob Agents Chemoter* 1990; 34: 1463–1466.