

Miha Ciringer¹, Dragica Maja Smrke²

Nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv

Necrotizing Soft Tissue Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe mehkih tkiv, kirurške okužbe, zdravljenje, epidemiologija, mikrobiologija, antibiotično zdravljenje

Nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv so zaradi hitrega razvoja klinične slike in resnosti napovedi izida nujno stanje. Najpogosteje se pojavijo pri bolnikih, pri katerih so porušene anatomske prepreke za vstop in širjenje bakterij, ter imunsko oslabljenih. Značilno je hitro nastajanje gnoja in mrtvin, ki niso dobro razmejene od zdravih tkiv in lahko hitro napredujejo. Začetni klinični sum je kritični korak pri njihovi obravnavi, zamuda v pravilni kirurški obravnavi pa ima lahko za bolnika usodne posledice. Radikalna nekrektomija je temeljni in nujno potreben kirurški postopek zdravljenja nekrotizirajočih okužb mehkih tkiv. Poleg kirurških posegov je nujno ustrezno antibiotično zdravljenje, intenzivistična obravnava in splošna simptomatska terapija. Zaradi možne mutilantnosti kirurške nekrektomije so lahko končne rekonstrukcije mehkih tkiv kompleksne in težavne.

ABSTRACT

KEY WORDS: soft tissue infections, surgical wound infections, disease management, epidemiology, microbiology, antibiotic treatment

Necrotizing soft tissue infections represent a surgical emergency and require immediate clinical attention. Most cases of necrotizing soft tissue infections are the result of damaged host defences, be it anatomical barriers or some underlying immune deficiency. They are characterized by the absence of clear local boundaries or palpable limits between necrotic tissue and surrounding viable tissue. Any delay in surgical treatment can profoundly affect the prognosis. Important clinical interventions besides surgery are wide-spectrum antibiotics and symptomatic support. Radical debridement of necrotic tissue and pus is a fundamental surgical principle for the treatment of necrotizing soft tissue infections. Final reconstruction of soft tissue cover is often challenging due to the mutilating nature of surgical debridement.

¹ Miha Ciringer, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; mihaciringer@gmail.com

² Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za kirurške okužbe, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Kirurške okužbe so pomemben vzrok obolevnosti, smrtnosti in bremena za bolnike ter zdravstveni sistem. Mednje uvrščamo okužbe, ki jih zdravimo kirurško, in tiste, ki zaradi kirurškega posega nastanejo. Večina jih nastane pri bolnikih, pri katerih so porušene anatomske prepreke za vstop in širjenje bakterij, in imunsko oslabljenih. Najpogostejši dejavniki tveganja za nastanek teh okužb so sladkorna bolezen, sindrom odvisnosti od alkohola, okužba s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), maligne bolezni in poškodbe. Postopki zdravljenja kirurških okužb v osnovi zmanjšujejo bakterijsko breme ter preprečujejo njihovo širjenje. Poleg kirurških posegov je nujno ustrezno antibiotično zdravljenje, splošna simptomatska terapija in vzdrževanje vitalnih funkcij – nadomeščanje tekočin, skrb za sistemsko oksigenacijo, hemodinamsko stabilnost, acidobazno ravnovesje in metabolna podpora bolnika (1).

Nastajanje gnoja in mrtvin sta skupni značilnosti okužb, ki jih zdravimo kirurško. Lahko jih delimo na nenekrotizirajoče in nekrotizirajoče. Prve ostajajo omejene v tkivu s centralno tekočinsko kolekcijo, ki jo tvorijo odmrli levkociti, eksudat in bakterije, ter robno ovojnico iz vezivnega tkiva, kar imenujemo absces. Nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv (NOMT) niso dobro razmejene od zdravih tkiv, nastajanje mrtvin lahko hitro napreduje, zajema vedno večji del prizadetega anatomskega področja ter predstavlja urgentno stanje. Zamuda v pravilni kirurški obravnavi ima lahko usodne posledice za bolnika, zato je začetni klinični sum kritični korak pri njihovi obravnavi. Radikalna nekrektomija je temeljni in nujno potrebni kirurški postopek zdravljenja NOMT, zaradi možne mutilantnosti posega pa so lahko končne rekonstrukcije mehkih tkiv kompleksne in težavne (1–3).

EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Prizadete so lahko vse starostne skupine, vendar višja starost predstavlja pomemben dejavnik tveganja. V tuji literaturi se incidenčna stopnja NOMT giba med 15 in 55 na 100.000 prebivalcev. Viša se s starostjo, vendar natančne številke niso znane (4, 5). Pri zdravih posameznikih so NOMT načeloma izredno redke, lahko pa se pojavijo ob okužbi z virusom varicella-zoster (slika 1), ob pikih žuželk, opeklinah, travmatskih ranah, po intravenoznem injiciranju drog pri narkomanih itd. Večina bolnikov ima tudi kakšno drugo pridruženo stanje imunske pomanjkljivosti ali bolezni, kot so sindrom odvisnosti od alkohola, sladkorna bolezen, maligno obolenje, avtoimunske bolezni, hematološke bolezni, HIV, kronične ledvične bolezni, kronična kardiovaskularna obolenja in pljučne bolezni. Domnevno obstaja tudi povezava med uživanjem nesteroidnih antirevmatikov in nastankom NOMT. Ta oblika ima klinično neugoden potek, vendar za zdaj moč te povezave ni znana (6, 7). Bolezen se večinoma pojavlja sporadično pri dovetnih posameznikih. Obstaja pa tudi veliko poročanj o manjših skupinskih izbruhih bolezni ali pojavljanje znotraj manjšega geografskega področja, v krajšem časovnem obdobju z istim genotipom bakterij, ki so ali odporne na številne antibiotike ali pa gre za okužbe s posebno invazivnimi sevi bakterij (8–12). Poročana smrtnost NOMT se v literaturi giba med 10 in več kot 30% (13–16). Številni dejavniki vplivajo na smrtnost, velja pa, da je ta nižja pri bolnikih, pri katerih je čas od nastopa simptomov do ustreznega kirurškega in antibiotičnega zdravljenja krajši; višja je pri bolnikih, pri katerih je postavitve diagnoze kasnejša (4, 15, 16).

ETIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

NOMT prizadenejo podkožje, mišične fascije, aponevroze ali mišice, največkrat v kombinaciji. Prizadetost vrhnjih plasti kože je



Slika 1. Nekrotizirajoča okužba mehkih tkiv ob okužbi z virusom varicella-zoster pri otroku.

sekundarna zaradi tromboze penetrantnih podkožnih žil. Vnos patogenov je največkrat neposreden ob poškodbah, intramuskularnih injekcijah ali drugih, lahko tudi banalnih, poškodbah epidermisa (npr. ob depilaciji ali odrgninah). Redkeje se okužba začne s širjenjem mikroorganizmov iz bližnjih vnetnih žarišč (npr. abscesov) ali hematogenim razsojem (npr. ob vnetju žrela, ginekoloških okužbah, peritonitisu in gastroenteritisu) (1, 2).

Ob kolonizaciji mehkih tkiv se bakterije razmnožujejo, izločajo ekso- in endotoksine ter različne proteolitične encime in povzročajo vnetno reakcijo. Proteolitični encimi, kot so lipaze, hialuronidaze in razne proteaze, so odgovorne za hitro širjenje nekroz in vnetja vzdolž fascialnih prostorov, podkožja ter mišičnega tkiva. Primer bakterijskega proteolitičnega encima je toksin α klostridijev, ki povzroča obsežne nekroze. Pomembni so tudi drugi virulenčni dejavniki bakterij, ki posredujejo pritrditev bakterij na celice gostitelja in preprečujejo njihovo fagocitozo (npr. protein M stafilokokov) ter okvarjajo endotelij in mikrocir-

kulacijo (npr. toksina A in B streptokokov). Pomembno vlogo pri okvari tkiva imajo tudi aktivirani levkociti, aktivirani plazemski proteini komplemanta, bradikinin-kalikeinskega sistema, citokini (tumorje nekrotizirajoči faktor α ter interlevkin-1 in -6) ter dejavniki koagulacije. Lokalna okvara mikrocirkulacije zaradi povečane prepustnosti, edema in tromboze povzroča ishemijsko, kar vodi v nekrozo tkiva ter onemogoča dotok antibiotikov preko krvnega obtoka. Bakterijski toksini povzročajo tudi sistemski citokinski odgovor, kar vodi v septično stanje, ki je značilno za napredovale stopnje NOMT. V napredovalih stopnjah tako lahko najdemo pravzaprav vse značilne klinične in laboratorijske nepravilnosti, ki so značilne za sepsu – hipotenzijo, hipoksijo, metabolno acidozo, motnje zavesti, akutno ledvično okvaro, diseminirano intravaskularno koagulacijo, mikroangiopatsko hemolitično anemijo in dvig jetrnih transaminaz (2, 5, 17).

Na podlagi mikrobioloških in epidemioloških značilnosti, kliničnega poteka, mesta in poti nastanka okužbe ter značilnosti bol-

nikov lahko NOMT delimo na štiri podskupine – tip I do IV. Najpomembnejša sta tipa I in II.

Tip 1 predstavlja 70–80 % NOMT. Gre za značilno mešano aerobno in anaerobno okužbo (2). Izolirane bakterije so navadno iz skupine po Gramu negativnih bacilov, po Gramu pozitivnih kokov in anaerobov (tabela 1) (4). Klostridiji, ki so bili nekoč značilni za tip I, danes veljajo za redkejšje povzročitelje NOMT (slika 2) (5). Navadno se tip I pojavi pri imunsko oslajbljenih bolnikih s pridruženno abdominalno patologijo (perforacija kolorektalnega karcinoma, perianalni abscesi, po abdominalnih operacijah, omfalitis pri novorojenčkih itd.). Značilno mesto pojavljanja okužbe je spodnji del trebušne stene ali predel perineja (2).

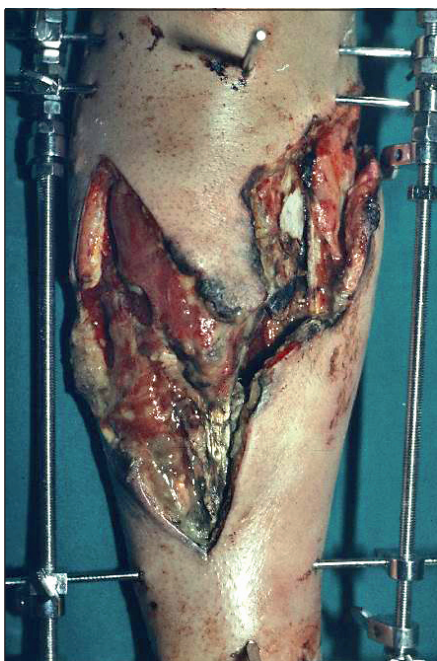
Tip II predstavlja 20–30 % vseh NOMT. Pojavljanje tega tipa naj bi se v zadnjih letih povečevalo, vendar natančni podatki niso znani. Zbolijo lahko tudi zdravi posamezniki. Okužbo največkrat povzročajo streptokoki skupine A (angl. *group A streptococcus*, GAS) kot monomikrobno okužbo ali pa skupaj s stafilokoki (tabela 1). Monomikrobna okužba s stafilokoki je redka, lahko se pojavi pri novorojenčkih (1). Značilno se pojavlja po

penetrantnih poškodbah, intravenoznem uživanju drog, intramuskularni aplikaciji zdravil ali ob okužbi z virusom varicella-zoster. NOMT tipa II v približno 50 % spremlja streptokokni sindrom toksičnega šoka (angl. *streptococcal toxic shock syndrome*, STSS), ki se izrazi že v začetnih stopnjah NOMT ob manjši lokalni prizadetosti. Stanje je klinično zelo podobno sepsi, hemokulture so značilno negativne, saj sindrom povzročajo streptokokni eksotoksini s superantigenskih delovanjem, ki nastajajo lokalno in se po krvnem obtoku razširijo ter delujejo sistemsko. Pojav STSS močno poslabša prognozo bolezni, pri polovici bolnikov so potrebne amputacije udov, smrtnost znaša 67 %. Okužba s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) pri tipu II je problematična predvsem s stališča antibiotičnega zdravljenja, zaskrbljujoče pa je tudi nedavno poročanje o okužbah z MRSA, pridobljeno v domačem okolju (2, 4, 5, 8, 12).

V vodi živeči mikroorganizmi iz rodu *Vibrio* povzročajo NOMT tipa III. Okužbe pri nas ne najdemo, značilna pa je za Azijo. Gliivične oblike NOMT, ki so značilnost tipa IV, se lahko izjemoma pojavijo po utrpelih

Tabela 1. Mikrobiološke značilnosti posameznih tipov nekrotizirajočih okužb mehkih tkiv.

Tip	Mikroorganizmi	
I (70–80 %)	Streptokoki skupine B	
	Anaerobi:	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroides</i> • <i>Peptostreptococcus</i> spp. • <i>Clostridium</i> spp.
	Enterokoki	
	Po Gramu negativne bakterije:	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Proteus</i> spp. • <i>Klebsiella</i> • <i>Pseudomonas</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Pasteurella</i> spp.
II (20–30 %)	Streptokoki skupine A Koagulaza negativni stafilokoki in <i>S. aureus</i>	
III	Marini mikroorganizmi <i>Vibrio</i> spp.	
IV	<i>Candida</i> spp., <i>Mucor</i> spp., <i>Rhizopus</i> spp.	



Slika 2. Nektrotizirajoča klostridijska okužba po odprtem zlomu goleni.

opeklinah ali travmatskih ranah izključno pri imunsko oslabljenih bolnikih (tabela 1) (19, 20).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Zgodovinsko so se za NOMT uporabljali številni izrazi, med njimi nektrotizirajoči fasciitis, klostridijska mionekroza, plinska gangrena, hemolitična streptokokna gangrena in tudi mnogi drugi (1, 3). Posamezno poimenovanje predstavlja zgolj določeno klinično izraženo bolezen, danes pa se uporablja skupni izraz nektrotizirajoče okužbe mehkih tkiv, ki zajema vse možne klinične oblike, ne glede na anatomsko pojavljanje ali mikrobiološkega povzročitelja.

NOMT lahko prizadenejo katerikoli del telesa. Največkrat so prizadeti udi, trebušna stena in perinej. Prizadetost slednjih lahko pomeni hkratno širjenje okužbe v retroperitonealni prostor, kar otežuje radikalno kirurško nekrektomijo in poslabša izid zdravljenja. Izolirano prizadetost skrotuma

in perineja imenujemo tudi Fournierjeva gangrena. Prizadetost vratu in obraza je redkejša, vendar ima visoko smrtnost (21, 22).

Anamnestično so pomembni podatki o nedavnih poškodbah kože, parenteralnem prejetju zdravil, pikih žuželk, operacijah, tonzilitisu, impetigu, urogenitalnih okužbah in okužbah prebavil. Treba je pridobiti podatke o pridruženih boleznih, ki so dejavniki tveganja za nastanek NOMT. V zgodnjih fazah bolezni lahko simptome in znake hitro napačno pripišemo drugim nenevarnim stanjem. Tako lahko začetno mišično bolečino zamenjamo s simptomi virusnega obolenja; blagemu gastroenteritisu podobne znake in izpuščaj lahko pripišemo sončnim opeklinam ali alergičnim reakcijam, vendar se podobni znaki pojavljajo tudi v zgodnji fazi STSS. Klinična slika se od začetnih znakov pa do obsežnih nekrotičnih sprememb mehkih tkiv s septičnim stanjem razvije v nekaj urah, spet pri drugih pa je razvoj bolezni počasnejši s postopnejšim slabšanjem v obdobju enega do nekaj dni. Glede na to je začetni klinični sum najpomembnejši korak pri pravilni in pravočasni obravnavi NOMT (2, 4, 23).

Nesorazmerno močna bolečina napram izgledu kože prizadetega področja je najpogostejši začetni simptom NOMT. Bolečina je ishemičnega tipa. Velikokrat je že v začetku pridruženo splošno slabo počutje, temperatura in mrzlica. Bolezen navadno napreduje s pojavom eritema in edema, kasneje postane koža lividna (slika 3). Pojavijo se bulozne kožne spremembe, ki so izpolnjene s temnovijolično tekočino. Radialno širjenje meje med zdravim in nekrotičnim tkivom lahko poteka s hitrostjo do 2,5 cm na uro (23). Bolečina se v poteku bolezni zmanjša, nastajajo anestetična področja. Pri sladkornih bolnikih je lahko bolečina blaga, kadar so prisotne nevropatije. Ob palpaciji prizadetega področja lahko občasnoma v podkožju tipamo krepitacije zaradi tvorjenja plinov. Koža je napeta, trša, topla, redkeje fragilna zaradi nastanka nekroze. Redko je



Slika 3. Obsežna lividnost kože, fronta napredovanja okužbe je označena z modrim pisalom.

prisotna reaktivna limfadenopatija. V kasnejšem poteku bolezni nastopijo hemodinamske motnje s hipotenzijo, motnjami zavesti, oligurijo in metabolno acidozo (2, 15, 23). Tabela 2 prikazuje diferencialnodiagnostične možnosti in bolezni, ki so klinično lahko podobne NOMT (5).

Diagnoza NOMT zgolj na podlagi kliničnih znakov je večkrat težavna, saj klinična slika pogostoni polno izražena oz. je neznačilna. Takrat si pri postavitvi diagnoze pomagamo z laboratorijskimi izvidi in slikovno diagnostiko (24).

Značilen laboratorijski izvid pokaže zvišane parametre vnetja – C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin in levkocite. V laboratorijskih izvidih lahko najdemo tudi hiponatriemijo zaradi neustreznega izločanja arginin-vazopresina (AVP), hiperkaliemijo, zvišane vrednosti mišične kreatin kinaze, mioglobinurijo in mioglobinemijo zaradi mionekroze, hipokalcemijo zaradi precipitacije kalcijevih ionov s prostimi maščobni-

mi kislinami ob nekrozi maščobnega tkiva, zvišane dušične retente zaradi ledvične okvare, laktatno acidozo zaradi ishemije tkiv, zvišan hematokrit zaradi hemokonzracije ali anemije, hemoglobinurijo in hemoglobinemijo zaradi hemolize, hipofibrinogenemijo in trombocitopenijo kot posledico diseminirane intravaskularne koagulacije ter zvišane transaminaze in hipoalbuminemijo zaradi motenj v delovanju jeter.

Od slikovnih metod lahko uporabimo RTG, UZ, CT in MRI. Pri slikovni diagnostiki se naslanjamo na prisotnost plinov, edemov in tekočinskih kolekcij v mehkih tkivih. Z MRI lahko zelo dobro ločimo med vnetjem z edemom in nekrozo.

Mikrobiološka diagnostika zajema izolacijo in identifikacijo mikroorganizmov iz hemokultur (pozitivne v 11–60 % z NOMT tipa II), igelno aspiracijo podkožja in brise ter tkivne biopsije intraoperativno. Kožni mehurji so sterilni (2, 5, 23, 25).

Točkovni sistem LRINEC (angl. *laboratory risk indicator for necrotising fasciitis scoring system*) napoveduje verjetnost diagnoze NOMT, pomaga ločevati med nekrotizirajočimi in nenekrotizirajočimi okužbami mehkih tkiv ter napoveduje prognozo zdravljenja. Točkovnik upošteva šest parametrov – CRP, levkocitozo, hemoglobin ter serumsko koncentracijo natrija, kreatinina in glukoze. Višja vrednost seštevka pomeni večjo verjetnost za prisotnost NOMT. Seštevka nad 8 točk močno nakazuje prisotnost NOMT (tabela 3) (1, 26).

Tabela 2. Diferencialne diagnoze nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv.

Bolezen	Lastnosti
Celulitis/adipozitis	eritem, edem in induracija tkiva brez nekroze
Mionekroza	neinfekcijska vnetna nekroza mišičnega tkiva
Limfedem	induracija in edem tkiva brez sistemskih znakov okužbe
Neinfekcijski fasciitis (eozinofilni fasciitis)	kronično stanje, diagnosticiramo z biopsijo, se dobro odziva na terapijo z glukokortikoidi
Miksedem	pridruženi so sistemski znaki hipotireoidizma, kroničen potek

Prav tako je smrtnost zaradi NOMT mogoče napovedati glede na prisotnost naslednjih značilnosti bolnikov: starost nad 60 let, nepokretnost, potreba po dializi pred operacijo, število trombocitov pod $150,000/\text{mm}^3$, prisotnost septičnega šoka, potreben takojšnji operativni poseg, razred ASA (angl. *American Society of Anesthesiologists physical status classification system*) nad 4. Glede na te spremenljivke se računalniško s pomočjo statističnega izračuna določi smrtnost. Tako izračunana smrtnost niha med 1,8% za bolnike, pri katerih ni prisotna nobena od značilnosti, in vse do 85,5% za bolnike, ki imajo vse zgoraj našteane značilnosti (13).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje NOMT je stopenjsko. Začetna stopnja zajema stabilizacijo vitalnih funkcij s simptomatskim in podpornim zdravljenjem, uvedbo antibiotikov ter radikalno kirurško nekrektomijo. Nadomeščanje tekočin mora biti intenzivno, podobno kot pri

opeklinah. Kadar je bolnik septičen in hipotenziven, so potrebna tudi inotropna in vazopresorna zdravila. V analgetični terapiji se izogibamo nesteroidnim antirevmatikom. Kakor hitro je mogoče, odvzamemo vzorce krvi za biokemične, mikrobiološke in hematološke preiskave. Te nam omogočajo oceno prizadetosti bolnika in usmerjajo terapijo. Bolniku čimprej uvedemo empirično širokospektralno antibiotično terapijo. Pri bolnikih z NOMT, ki jih povzročajo streptokoki skupine A, uporabimo intravenske imunoglobuline za preprečevanje razvoja STSS. Navadno preverjamo tudi cepilni status za tetanus (1, 4, 23).

Glede empirične antibiotične terapije za zdaj ni z dokazi podprtih smernic. Uporabljeni antibiotiki morajo delovati na po Gramu pozitivne, Gramu negativne in anaerobne bakterije. K zdravljenju pristopamo individualno. Potrebno je upoštevanje klinične slike, mesta nastanka okužbe, pridruženih bolezni, morebitnih prisotnosti drugih vnetnih žarišč in predhodne uporabe antibiotikov (2). Uporaba penicilina G v monoterapiji pri okužbah z GAS ni primerna zaradi nahajanja mikroorganizmov v stacionarni fazi razmnoževanja, kar pomeni, da v vsakem trenutku obstaja določen del populacije GAS, neobčutljive na penicilin (27). Še vedno pa se penicilin G uporablja v kombinaciji z drugimi antibiotiki zaradi delovanja na anaerobne mikroorganizme in odličnega sinergističnega delovanja v kombinaciji z linkozamidi in aminoglikozidi. Posebno mesto v antibiotični terapiji NOMT ima klindamicin, antibiotik iz skupine linkozamidov. Zavira sintezo proteina M, eksotoksinov GAS pa tudi eksotoksinov drugih bakterij. S tem klindamicin preprečuje razvoj STSS in omeji širjenje okužbe z GAS. Ima širokospektralno bakteriostatično delovanje, njegova uporaba pomembno znižuje smrtnost zaradi NOMT (1, 2, 5, 27). Aminoglikozidi dobro delujejo na po Gramu negativne bakterije, prav tako je znano njihovo sinergistično delovanje s penicili-

Tabela 3. Točkovni sistem LRINEC (1, 26). CRP – C-reaktivni protein.

Laboratorijski parameter	Število točk
CRP (mg/dl)	
< 150	0
> 150	4
Število levkocitov (mm^{-3})	
< 15	0
15–25	1
> 25	2
Hemoglobin (g/dl)	
> 13,5	0
11–13,5	1
< 11	2
Natrij (mmol/l)	
> 135	0
< 135	2
Kreatinin (mmol/l)	
< 141	0
> 141	2
Glukoza (mmol/l)	
< 10	0
> 10	1

ni. Motnje delovanja ledvic so pri bolnikih z NOMT pogoste zaradi sepse in hipovolemije, zato je pri zdravljenju z aminoglikozidi potrebna previdnost. Če se za uporabo odločimo, je treba spremljati njihovo serumsko koncentracijo in nadzirati ledvično funkcijo. Zaradi delovanja na po Gramu negativne bakterije in dobrega prodiranja v mehka tkiva so za zdravljenje primerni tudi fluorokinoloni. Če posumimo na okužbo z MRSA, je treba v antibiotično terapijo pridružiti linezolid, vankomicin, daptomicin ali kvinpristin/dalfopristin. Empirična antibiotična terapija NOMT je navadno tri- (penicilin, klindamicin z aminoglikozidi ali kinoloni) ali štiritirna z dodatkom antibiotika, učinkovitega proti MRSA (1). Antibiotično zdravljenje zgolj nadzira in preprečuje širjenje okužbe, vendar je ne izkorenini. Antibiotiki slabo prodirajo v nekrotična tkiva, zato je kirurško zdravljenje nujen terapevtski ukrep.

S preiskavami in slikovno diagnostiko ne izgubljammo preveč časa, saj mora bolnik čimprej v operacijsko dvorano. Anestezija je ponavadi težavna zaradi prisotne hemodinamske nestabilnosti, večorganske prizadetosti, izgube tekočin, krvi in koagulopatije. Kirurška nekrektomija mora biti kar se da temeljita. Neodstranjene mrtvine ostajajo vir okužbe in toksinov, kar pa onemogoča učinkovitost ostalih nekirurških ukrepov ter nadalje ogroža bolnika in povečuje smrtnost bolezni (5, 15, 28).

Kirurška ekscizija in nekrektomija mora segati vsaj do roba vidnih kožnih sprememb, navadno pa nekroze segajo še dlje vzdolž fascij. Kadar je le mogoče, poskusimo ohraniti ude, vendar je amputacija velikokrat edini ukrep, ki omogoča preživetje. Pri Fournierjevi gangreni je pomembno prizadevanje za ohranitev analnega sfinktra, predvsem kadar je za nastanek krivo širjenje okužbe iz abscesov analne regije ali druge patologije te regije (slika 4). Testisi zaradi lastne in ločene prekrvavitve od kože skrotuma navadno niso ogroženi. Kadar se

vnetje razširi v retroperitonej, je temeljita nekrektomija praktično nemogoča, prognoza pa je v takih primerih izredno slaba, smrtnost je lahko tudi nad 70%. Kirurg lahko oceni, do kod segajo mrtvine, s topo disekcijo, saj se nekrotične fascije, podkožje in mišice zlahka razprejo, zdravo tkivo pa težje. Vitalnost tkiv se med operacijo ocenjuje po njihovem makroskopskem izgledu. Nekrotične mišice in fascije so temnejše, ne krvavijo, iz njih se izceja temna motna tekočina. Nekrotične mišice se ob raztegu z instrumentom tudi ne skrčijo. V praksi so mišične ovojnice in sekundarno tudi koža najpogosteje prizadeta tkiva v poteku NOMT. Nekrotične fascije je treba kirurško odstraniti s fasciektomijo. Ta mora biti kar se da radikalna, bolj konzervativno pa se pristopi k eksciziji prizadete kože. Odstranimo očitno nekrotično kožo, vnetno in zaradi okužbe spremenjena koža pa se lahko do neke mere klinično izboljša oz. preživi zaradi kolateralne prekrvavitve iz dermalnih in subdermalnih žilnih pletežev sosednjih neprizadetih tkiv kljub odstranjeni spodaj ležeči fasciji (29). Med operacijo se iz nekrotičnih tkiv odvzamejo tudi vzorci za histopatološke in mikrobiološke preiskave (2, 4, 5, 15, 23).

V drugi stopnji zdravljenja je pomembna intenzivistična obravnava bolnika. Ta je osredotočena na antibiotično zdravljenje in vzdrževanje vitalnih znakov ter kirurško zdravljenje, usmerjeno v začasno pokrivanje primanjkljajev mehkih tkiv z materiali za oskrbo ran. Navadno je treba izvajati dodatne nekrektomije (slika 5). Antibiotično terapijo prilagodimo glede na izvide mikrobioloških preiskav. Uporabimo manj toksične antibiotike, ob enaki učinkovitosti različnih antibiotikov se oziramo tudi na ceno (2, 4, 5, 15, 23).

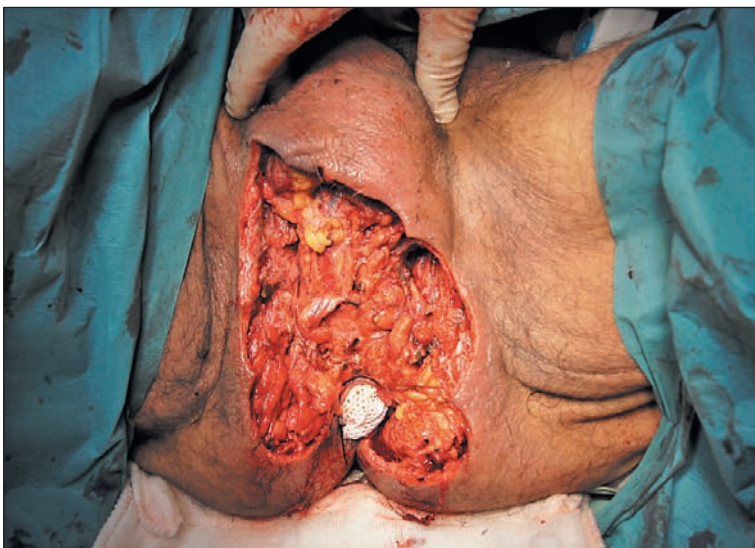
Zaradi radikalne nekrektomije lahko ostajajo velika področja telesne površine brez mehko tkivnega kritja. Rane se pokrija z materiali za oskrbo ran. Takšne rane so ponavadi močno eksudativne, zato so za



Slika 4. Fournierjeva gangrena. Vidne so obsežne nekroze kože, rob rdečine pa nakazuje še obširnejšo prizadetost spodaj ležečih fascij.

kritje primerne obloge iz hidrogelov, alginati in terapija z negativnim pritiskom. Slednja ima dodatne prednosti pred ostalimi materiali za oskrbo ran, saj zmanjšuje edem in bakterijsko breme, približa robove

rane ter omogoča manj pogoste menjave. S kirurškimi postopki na tej stopnji zdravljenja želimo doseči čiste, neokužene rane, pokrite z granulacijskim tkivom, saj so le takšne primerne za dokončno zapiranje in



Slika 5. Nekrotizirajoča okužba mehkih tkiv. Stanje po radikalni nekrektomiji. Rana je čista in dobro prekrvljena.



Slika 6. Viden je primanjkljaj mehkih tkiv. Rana med menjavo obloge, dno rane je v večini pokrito z granulacijskim tkivom, vidnih je nekaj fibrinskih oblog (rumenkaste barve), rana ni vneta.

kritje z mehкими tkivi (slika 6) (4, 30, 31). V primeru polimikrobne anaerobne in klostridijske okužbe je kot dodatna metoda uporabna hiperbarična terapija s kisikom. Ta pospešuje celjenje in izboljša levkocitno funkcijo. Učinkovitost metode ni dokazana v primeru okužbe z GAS (1, 2, 4, 32).

V zadnji fazi zdravljenja z rekonstruktivnimi posegi krijemo mehko tkivne vrzeli. Rane, ki segajo globoko do kosti ali pa so v njihovem dnu večji živčno-žilni snoپی, potrebujejo obsežnejše mehko tkivno kritje z lokalnimi ali oddaljenimi režnji. Bolj površinske rane se lahko zadovoljivo krije s kožnimi presadki delne ali polne debeline (4, 5, 15).

ZAKLJUČEK

Kljub nizki incidenci NOMT obstaja velika verjetnost, da se med kliničnim delom srečamo s takim bolnikom. Znanje o kliničnem poteku in osnovah zdravljenja je nujno za vsakega zdravnika, saj je hitra diagnoza kritična za obravnavo bolezni. Pomemben je učinkovit in interdisciplinarni pristop, saj so posamezni stebri zdravljenja nenadomestljivi in nujni za uspešno zdravljenje. Ne nazadnje predstavlja vsak nov primer NOMT in njegova obravnava veliko breme tako za bolnika in svojce kot tudi za zdravstveni sistem z vidika človeških virov, invazivnosti zdravljenja ter ekonomskega vidika.

LITERATURA

1. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. Sabiston Textbook of Surgery, 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
2. Morgan MS. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis: a multiparametric approach. *Journal of Hospital Infection*. 2010; 75 (4): 249–57.
3. Cartner PS, Banwell PE. Necrotizing fasciitis: a new management algorithm based on clinical classification. *Int Wound J*. 2004; 1 (3): 189–98.
4. Mullangi PK, Khardori NM. Necrotizing soft-tissue infections. *Med Clin N Am*. 2012; 96 (6): 1193–202.
5. Sarani B, Strong M, Pascual J, et al. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg*. 2009; 208 (2): 279–88.
6. Smith RJ, Berk SL. Necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *South Med J*. 1991; 84 (6): 785–7.
7. Stevens DL. Could nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis*. 1995; 21 (4): 977–80.
8. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. Necrotizing fasciitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med*. 2005; 352 (14): 1445–53.
9. Chelmsom J, Halstensen A, Haga T, et al. Necrotizing fasciitis due to group A streptococci in western Norway: incidence and clinical features. *The Lancet*. 1994; 344 (8930): 1111–5.
10. DiPersio JR, File TM, Stevens DL, et al. Spread of serious disease-producing M3 clones of group A streptococcus among family members and health care workers. *Clin Infect Dis*. 1996; 22 (3): 490–5.
11. Gamba MA, Martinelli M, Schaad HJ, et al. Familial transmission of a serious disease-producing group A streptococcus clone: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997; 24 (6): 1118–21.
12. Romano R, Lu D, Holtom P. Outbreak of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections among a collegiate football team. *J Athl Train*. 2006; 41 (2): 141–5.
13. Faraklas I, Stoddard CJ, Neumayer LA, et al. Development and validation of a necrotizing soft-tissue infection mortality risk calculator using NSQIP. *J Am Coll Surg*. 2013; 217 (1): 153–60.
14. Kao LS, LewDF, ArabSN, et al. Local variations in the epidemiology, microbiology, and outcome of necrotizing soft tissue infections: a multi-center study. *Am J Surg*. 2011; 202 (2): 139–45.
15. De Tullio D, Rossi C, Bolzon S, et al. Necrotizing fasciitis: a surgical emergency. *Updates Surg*. 2010; 62 (2): 83–7.
16. Mills MK, Faraklas I, Davis C, et al. Outcomes from treatment of necrotizing soft-tissue infections: results from the National Surgical Quality Improvement Program database. *Am J Surg*. 2010; 200 (6): 790–7.
17. Ciringer M, Smrke DM. Kronična rana – sodobni pristopi zdravljenja. *Med Razgl*. 2012; 51 (2): 177–88.
18. Lee YT, Chou TD, Peng MY, et al. Rapidly progressive necrotizing fasciitis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005; 38 (5): 361–4.
19. Cook DA, Heiner JP, Rao VK. Necrotizing candidal fasciitis following hip surgery. *Orthopedics*. 1990; 13 (7): 768–70.
20. Goodell KH, Jordan MR, Graham R, et al. Rapidly advancing necrotizing fasciitis caused by *Photobacterium (Vibrio) damsela*: a hyperaggressive variant. *Crit Care Med*. 2004; 32 (1): 278–81.
21. Singh G, Sinha SK, Adhikary S, et al. Necrotizing infections of soft tissues: a clinical profile. *Eur J Surg*. 2002; 168 (6): 366–71.
22. Woodburn KR, Ramsay G, Gillespie G, et al. Retroperitoneal necrotizing fasciitis. *Br J Surg*. 1992; 79 (4): 342–4.
23. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, et al. Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2011.
24. Chan T, Yaghoobian A, Rosing D, et al. Low sensitivity of physical examination findings in necrotizing soft tissue infection is improved with laboratory values: a prospective study. *Am J Surg*. 2008; 196 (6): 926–30.
25. Nakamura S, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A. Hypocalcaemia: a sign of severity of necrotizing fasciitis. *Dermatology*. 2004; 209 (1): 64–5.
26. Wong CH, Khin LW, Heng KS. The laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infection. *Crit Care Med*. 2004; 32 (7): 135–41.
27. Paramythiotis D, Koukoutsis H, Harlaftis N. Necrotizing soft tissue infections. *Surgical Practice*. 2007; 11 (1): 17–28.
28. McHenry CR, Piotrowski JJ, Peterinic D, et al. Determinants of mortality for necrotizing soft tissue infections. *Ann Surg*. 1995; 221 (5): 558–65.

29. Wong CH, Yam A, Tan A, et al. Approach to debridement in necrotizing fasciitis. *Am J Surg.* 2008; 196 (3): 19–24.
30. Triller C, Smrke D. V.A.C. terapija (vacuum-assisted closure therapy). In: Smrke D, ed. Simpozij o ranah z mednarodno udeležbo; 2006 Jun 2–3; Portorož, Slovenija.
31. Psinos CM, Flahive JM, Shaw JJ, et al. Contemporary trends in necrotizing soft-tissue infections in the United States. *Surgery.* 2013; 153 (6): 819–27.
32. Escobar SJ, Slade JB Jr, Hunt TK, et al. Adjuvant hyperbaric oxygen (HBO₂) for necrotising fasciitis reduces mortality and amputation rate. *Undersea Hyperb Med Soc.* 2005; 32 (6): 437–43.

Prispelo 9. 6. 2013