

Krónikus bőrsebek kezelése

Prof. Dr. Daróczy Judit, MTA doktora
Istenhegyi Magánklinika, Budapest

A sebgyógyulás összetett, dinamikus folyamat, amely gyulladáshoz vezető tényezők, növekedési tényezők, mátrix proteinek és a veleszületett és szerzett immunfolyamatok közreműködésével jön létre. A krónikus, nem gyógyuló sebek esetében állandósul a krónikus gyulladás, a regeneráció folyamata diszregulálódik, a szöveti regeneráció nem lehetséges. A költséghatékony és szakszerű sebkezelés multidiszciplináris ellátást igényel, pontos klinikai és mikrobiológiai diagnózist, a sebkezelési irányelv követését, az antibiotikum „stewardship” ismeretét, az infekciókontroll követését, a korszerű sebfedők megfelelő alkalmazását.

Wound healing is a very dynamic self-coordinated process among tissue mediators, growth factors, matrix proteins, coordinated by innate and adaptive immune systems. In chronic wounds this immunologic process is dysregulated, hyperinflammatory reactions are developed, the tissue regeneration is impossible. Cost effective and appropriate wound treatment need multidisciplinary management, correct clinical and microbiological diagnosis, following the international guideline of wound treatment, appropriate antibiotic „stewardship”, practicing the infection control and appropriate wound dressings.

BEVEZETÉS

A nem gyógyuló, krónikus sebek (9 héten túl gyógyuló sebek) igen nagy mértékben terhelik az egészségügyi költségvetést, és nagy mértékben rontják a betegek életminőségét. Az elhúzódó sebgyógyulásért (a háttérbetegségek szerepe mellett) elsősorban az elhalt szövetek jelenléte a sebben, és a mikrobás fertőzések felelősek.

A krónikus sebek kialakulásának a patogenezise nem ismert maradéktalanul. A citokin profilok vizsgálata a sebvádékból kimutatta, hogy a Toll-like receptorok (TLRs) felismerik a bakteriális lipopoliszacharidokat és aktiválják az immunválaszt a mikrobiális infekciókkal szemben. A TLRs mind a veleszületett, mind a szerzett immunválaszban részt vesznek. Az újabb kutatási adatok azért fontosak, mert a patogenezis megértése segíti a megelőzést és a hatékonyabb sebkezelés kidolgozását.

A SEBGYÓGYULÁS

A sebgyógyulás egy dinamikus folyamat, amely szöveti mediátorok, citokinek, növekedési tényezők, a veleszületett

és szerzett immunfolyamatok közreműködésével jön létre. A sebgyógyulás 4 fázisból áll: hemosztázis, gyulladás, proliferáció, gyógyulás.

A hemosztázis következtében az érkárosodás, a trombocita aggregáció elősegíti a citokinek felszaporodását, ezáltal a gyulladáshoz vezető sejteinek (makrofágok, limfociták többmagvú leukociták) a mobilizációját. A fehérvérsejtek az elhalt szöveteket és a baktériumokat képesek elpusztítani.

Az akut gyulladás a szervezet védekezése a szövetpusztulással és fertőzéssel szemben. Amikor ez megtörtént, akkor a gyulladáshoz vezető sejtek vándorlása és a gyulladást fenntartó tényezők termelődése megszűnik, a gyulladást gátló tényezők termelődése be. Ezután olyan sejtek jelennek meg, amelyek növekedési tényezőket termelnek és megindítják az új struktúrák kialakulását, a proliferációs fázist. Megkezdődhet a kötőszöveti sejtek, a kötőszöveti mátrix, és a hámsejtek újraképződése.

A sebgyógyulás akkor következik be, ha a gyulladáshoz vezető sejtek megszűnik. A gyulladáshoz vezető sejtek megszűnésének a patogenezise folyamatos kutatás tárgya. A kutatási eredmények arra utalnak, hogy a gyulladáshoz vezető sejtek termelésének a leállítását a gyulladást elleni citokinek, mint az IL-10 vagy a TGF- β 1 által történik. Más vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a gyulladáshoz vezető sejtek termelődését az antiinflammatorikus molekulák jelenlétének, a solubilis TNF- és az IL-1-receptor antagonisták fokozott termelődésének az eredménye.

In vitro vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a mátrix metalloproteinázok (MMP) is képesek leállítani a gyulladáshoz vezető folyamatokat azáltal, hogy a kemokinek szerkezetét roncsolják.

KRÓNIKUS GYULLADÁS, NEM GYÓGYULÓ SEBEK

Krónikus gyulladás akkor alakul ki, ha az elhalt szövetek és a kórokozó mikrobák eltávolítása nem történt meg. Ennek következtében a gyulladáshoz vezető sejtek folyamatosan vándorolnak a seb területére, hogy elpusztítsák az elhalt szöveteket és a baktériumokat. Ez a magyarázata, hogy a gyulladáshoz vezető sejtek folyamatosan fennmaradnak.

A gyulladáshoz vezető sejtek túlzott termelődése jön létre, a sejtek működése „kicsúszik” a szervezet ellenőrzése alól: a gyulladáshoz vezető sejtek termelődésének diszregulációja következik be, a gyulladáshoz vezető sejtek krónikussá válik. A „citokin vihar” az egész szervezetet fenyegeti, a fertőzés toxikus hatása több szerv (szív, máj, vese) károsodásához, szepszishez vezethet.

A SEBKEZELÉS GYAKORLATI IRÁNYELVE, A SEBKEZELÉS TERVEZÉSE

A szakszerű kezelés célja: biztosítani a normál sebgyógyulás feltételeit: a krónikus gyulladáshoz vezető sejtek megszüntetése, az

elhalt szövetek, a gennyes lepedék eltávolítása, a fertőzés megakadályozása: utána megindul a sebgyógyulás. A sebkezelés nemzetközi irányelve részletesen ad útmutatást a sebkezelés evidenciákon alapuló lépéseiről [1].

A seb stádiumának felmérése alapvetően fontos, mert ez határozza meg az alkalmazandó kezelést és a sebfedők megválasztását.

Nekrotikus seb: elhalt szövetek a sebalapon. Kezelés: debridement, autolízis, hydrocolloid, nedvszívók.

Fertőzött seb: gennyes, bűzös váladék a seben. Kezelés: gélkötszer, váladék eltávolítása, alginátok, nedvszívók, hidroaktív kötszer, mikrobiológiai vizsgálat.

Granuláló seb: proliferáció elősegítése. Kezelés: impregnált háló,

Hámosodó seb: Kezelés: a nedves környezet megőrzése a sebalapon, impregnált háló, szilikon bevonatú háló, géllal impregnált hidroaktív kötszer (lásd 1., 2., 3., 4. ábrák)



1. ábra
Vénás eredetű nekrotikus seb – 05.30. (sebészi nekrektómia)



2. ábra
Biofilm kialakulása a fertőzött sebalapon – 06.06. (mechanikus sebtisztítás +hidroaktív kötszer)



3. ábra
A granulációs sebalapon kötőszöveti proliferáció – 07.11. (impregnált háló)



4. ábra
Gyógyult seb, hegeképződés, depigmentáció – 10.02.(bőrápolás)

Az utóbbi években a gyakorlatban jól alkalmazható szempontok segítenek abban, hogy a legfontosabb kezelési elvek a kutatások gyakorlati eredményeit kövessék [2].

Az egyik határozott kezelési iránymutató a TIME rendszer.

- T** – szövet (elhalt szövet eltávolítása),
- I** – inflammation (a gyulladás jeleinek felismerése, a citokin, proteáz aktivitás és a bakteriális terhelés csökkentése),
- M** – moisture (a sebváladék ellátása, a sebágy nedvességének biztosítása),
- E** – epithelizáció (hámosodás elősegítése, sebszélek, környezet karbantartása)

A szakszerűséget és a követendő gyakorlatot legalkalmasabb módon a sebkezelés ún. háromszög (triangle) eljárása segít megvalósítani [3].

A „háromszög” elemei, amelyek meghatározzák a sebkezelési gyakorlatot: a sebalap, a sebszélek, a sebet körülvevő bőr (5., 6., 7. ábra).



5. ábra
A sebalapon vastos, leválaszthatatlan biofilm



6. ábra
A sebszél gyulladt, alávájt, vizsgálata szondával



7. ábra
A sebkörnyék macerált, lepedékes, hámló

- A sebalap ellátása: nekrotikus, fertőzött, granuláló, hámosodó.
- A sebszélek ellátása: alávájt, meredek, meneteles.
- E sebkörnyék bőrének ellátása: gyulladt, macerált, ekcémás, szatellita fekélyek.

MIKROBIOM

Az emberi bőr egy mechanikus és egyben immun barrier [4]. Védi az egyént a külső károsító hatásoktól, és a kórokozó mikroorganizmusoktól. A barrier legfontosabb elemei a hám felső rétegei. A hámsejtek citokineket termelnek, amelyek a sejtek közötti kommunikációt felügyelik. A citokin működés diszregulációja következtében sérül az epidermális barrier [5].

A mikrobiom az emberi testben élő kommenzalista, szimbionta és patogén mikroorganizmusok alkotta ökológiai rendszer. A mikrobiom a mikrobák (mikrobioták) összessége, amelyekkel az emberi szervezet sejtszintű ökoszisztémát alkotnak. Az ide tartozó baktériumok, vírusok, gombák megakadályozzák kórokozó mikroorganizmusok tartós megtelepedését. Ez a reguláció a veleszületett és szerzett immunreakciók révén valósul meg.

A hám barrier sérülése a hám macerációjához, a mikrobiom sérüléséhez vezet, ami lehetővé teszi a kórokozók bejutását a hámba és a bőr mélyebb rétegeibe. A krónikus sebek kialakulása együtt jár a mikrobiom ökoszisztémájának a megromlásával a sebalapon és a sebkörnyéken is.

A sebkörnyék gyulladása, hámsérülések, maceráció lehetetlenné teszik a sebgyógyulást. Ez ad nagy jelentőséget a sebkörnyék állapotának a felméréséhez, a károsodás megállapításához, ami befolyásolja a sebkezelést.

A belekben lévő mikrobiom állt eddig a vizsgálatok közép-pontjában. A bőr mikrobiom hatása a különböző betegségekre és a sebgyógyulásra, egy viszonylag új és gyorsan bővülő tárgya a kutatásoknak [6].

BIOFILM

A baktériumok egyedi sejt, azaz planktonikus formában találhatóak a szervezetben, és a sebekben is. A planktonikus baktériumokat kedvező esetben a gazdaszervezet antitestjei, fehérvérsejtjei elpusztítják. Csak a planktonikus formában

létező baktériumok ellen hatásosak az antimikrobiális szerek, fertőtlenítők és az antibiotikumok.

A baktériumok képesek olyan molekulákat kibocsátani, amelyek diffundálva kapcsolatot létesítenek más baktériumokkal. Ennek a folyamatnak a neve „quorum sensing” (QS), amely által a baktériumok egymással kommunikálnak és az interakció révén, mint „multicellularis kolonizáció” működnek. Virulenciájuk és patogenitásuk ezáltal fokozódik.

A biofilm olyan polimikrobás közösség, amelyben azáltal, hogy különböző specieműveket tartalmaz, a baktériumok fenotípus-változáson mennek át. Ennek során a géneik szabályozása megváltozik. A molekuláris biológia segített a biofilm komplexitásának a felismerésében. A biofilmmel folytatott kutatások bizonyították, hogy a baktériumok szinergista kapcsolatokat képesek kialakítani, hogy elősegítsék a túlélésüket azáltal, hogy a baktériumok közössége az egyes baktériumokra jellemző egyedi tulajdonságokat egyesíti a biofilmben [7]. A leggyakoribb biofilm képző baktériumok a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* és a *Pseudomonas aeruginosa* [8,9].

A kórokozók az általuk termelt, extracelluláris polimer anyagokba (extracellular polymeric substance, EPS) ágyazódva helyezkednek el. Ez sejten kívüli maganyagból, fehérjéből, poliszacharidokból áll. Ez az EPS, a mikrobákból álló közösséget az adaptív rezisztencia következtében ellenállóvá teszi az antibiotikumok hatásával szemben. Ez a védelem lehetővé teszi a túlélésüket. A kialakult biofilm folyamatosan bocsát ki planktonikus baktériumokat, amelyek új helyeken tapadnak meg a sebalapon, ezáltal létrehozhatnak új biofilm kolóniákat.

A mikrokolóniák 2-4 óra alatt létrejönnek és az EPS burok 6-12 óra múlva kialakul. A biofilm mechanikus károsítása után, a biofilm 24 óra alatt ismételtén kialakul. Ezek az adatok megerősítik azt a megfigyelést, hogy a seb tisztítását, a debridementet folyamatosan kell végezni a biofilm újraképződésének megakadályozására [10]. A biofilm kialakulását jelentősen elősegíti a nem megfelelő indikációban és elégtelen dózisban adott antibiotikum-kezelés.

A biofilm súlyos veszélyt jelent a nem gyógyuló sebekben fellépő krónikus fertőzésekben. A biofilm kezelése szakértelmet igényel, időigényes, és jelentős egészségügyi költségekkel társul (7.ábra).

ANTIBIOTIKUM STEWARDSHIP

A krónikus sebek ellátásában nagyon gyakran hibásan alkalmazzák a szisztémás antibiotikum kezelést. Ez a gyakorlat az utóbbi években növelte a rendelkezésre álló antibiotikumok (AB) ellen a baktériumok rezisztenciáját. A baktériumok a fenotípus megváltoztatásával a biofilmben lévő egyes fajok szinergista hatása következtében nem reagálnak az AB-ra.

Az „antibiotikum stewardship” az antimikrobás gyógyszerekkel történő kezelési elveket foglalja magában. Célja: az AB-rezisztencia terjedésének megakadályozása, a sebgyógyulás feltételeinek a javítása, költségcsökkentés [11].

Az „antibiotikum stewardship” legfontosabb javaslatait a krónikus sebek antibiotikum kezelésében a következő „10 parancsolat” tartalmazza:

- csak szisztémás tüneteket mutató esetben használandó szisztémás antibiotikum;
- a mikrobiológiai vizsgálat szakszerűen vett mintából történjen;
- figyelembe kell venni a farmakokinetikai/farmakodinamikai folyamatokat;
- a célzott antibiotikum a lehető legszűkebb spektrumú legyen;
- antibiotikum-kombinációkat specifikus helyzetben alkalmazunk;
- a kolonizáció és a fertőzés elkülönítése, iránymutató a kvantitatív mikrobiológiai vizsgálat;
- pontos dozírozás, az antibiotikum adásának módja;
- meg kell szüntetni a betegek önkezelését;
- a sebre lokálisan nem javasolt antibiotikum;
- tudni kell, hogy kezelték-e kórházban előzetesen a beteg sebé [12].

Minden egyes AB használat, akár indokolt, akár nem, befolyásolja a baktériumok ökológiáját (szelektív nyomás) és ez fokozza a rezisztenciát.

ÖDÉMAMENTESÍTÉS

A krónikus sebeket mindig kíséri ödéma. A gyulladás következtében megszorodik a szövetközi folyadék, amely a nyirokerek fokozott aktivitását igényli. A nyirokerek annyiban vesznek részt a gyulladás csökkentésében, hogy a sejteket és a szövetfolyadékban összegyűlt baktériumokat a lokoregionális nyirokcsomókba szállítják. A felszaporodott nyirokfolyadékban tartóssá válik a gyulladásos sejtek és a gyulladásos mediátorok jelenléte. Ez az állapot tartósítja a gyulladást, akadályozza a növekedési faktorok termelődését, és ezáltal a sebgyógyulást.

Az ödémamentesítő kezelés a sebkezelés részét kell, hogy képezze. A rövid megnyúlású kompressziós pólyák a

szakszerű alkalmazás révén segítik a vénák és nyirokerek aktív működését az izompumpa fokozása által. Az ödémafo-lyadékkal a gyulladás sejtei is eltávolíthatók a szövetekből. Ezáltal megszűnik a gyulladást fenntartó citokinek termelése, megszűnik a krónikus gyulladás, növekedési faktorok termelődhetnek, megindul a sebgyógyulás [13].

INFEKCIÓKONTROLL

Az infekciókontroll jelentősége a krónikus sebek kezelése során a bőr normál baktériumflórájának a megőrzése. Az emberi bőrön található flóra alkotórészei lehetnek tranziens és rezidens baktériumok.

Tranziens flóra – a bőr felszínes rétegében található baktériumok, amelyek viszonylag könnyen eltávolíthatók kézmossással. Ez a flóra a beteggel való egyszerű érintkezéssel vagy a fertőzött területekkel, pl. bőrsebbel való érintkezés során kerül az egészségügyi dolgozó kezére, vagy amely a beteg kezelésekor átkerül a beteg bőrére.

Rezidens flóra – a bőr mélyebb rétegeiben jelenlevő baktériumok, amelyeknek az eltávolítása nehezebb. Az egészségügyi dolgozók kezén megtalálhatók azok a patogén kórokozók, amelyek az egészségügyi intézményben jelen vannak.

Az egészségügyi ellátás kapcsán kialakult fertőzések (Healthcare-associated infections HAIs), igen jelentős problémát jelentenek az egészségügyi intézményekben. Fokozzák a fertőzések megbetegedéseket és halálos kimenetelűek is lehetnek (fasciitis necrotisans, szepszis). A kórházi fertőzések meghosszabbítják a kórházi tartózkodást, és világszerte emelik az egészségügyre fordított költségeket [14,15].

A krónikus sebek esetén a hám barrier funkciója megszűnik, és a beteg védtelenné válik az egészségügyi intézményekben előforduló fertőzésekkel szemben. A kézhigiénés előírások a legfontosabb elemei az infekciókontroll tevékenységnek. A betegekkel közvetlenül foglalkozó egészségügyi dolgozók körében a kézhigiénés előírások betartása alapvetően fontos a fertőzések megelőzésében [16].

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Daróczy J: Sebkezelés. Kiadó: Egészségügyi Emberi Erőforrás Fejlesztési Főigazgatóság, Budapest, 2014. ISBN 978615800 9 3
- [2] Daróczy J: Krónikus bőrsebek korszerű kezelésének irányelve, IME, 2008, 3, 30-35.
- [3] Gottrup F, Apelqvist J, Price P: Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendation to prove the quality of evidence in wound management, JWC, 2010, 19, 237-268.
- [4] Elias PM: The skin barrier as an innate immune element, Infect Control Hosp. Epidemiol, 2016, 37(10): 1201–1211.
- [5] Hänel KH, Cornelissen C et al.: Cytokines and the Skin Barrier, In Int J Mol SCI.2013,14(4):6720-6745.
- [6] Dréno B, Araviiskaia E et al: Microbiome in healthy skin, update for dermatologists, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(12) : 2038–204
- [7] Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J et al.: Biofilm. Wound International, 2008, 1: 1-6.
- [8] Alhede M, Bjarnsholt T et al.: Pseudomonas aeruginosa biofilms: mechanisms of immune evasion, Adv Appl Microbiol, 2014, 86:1-40.

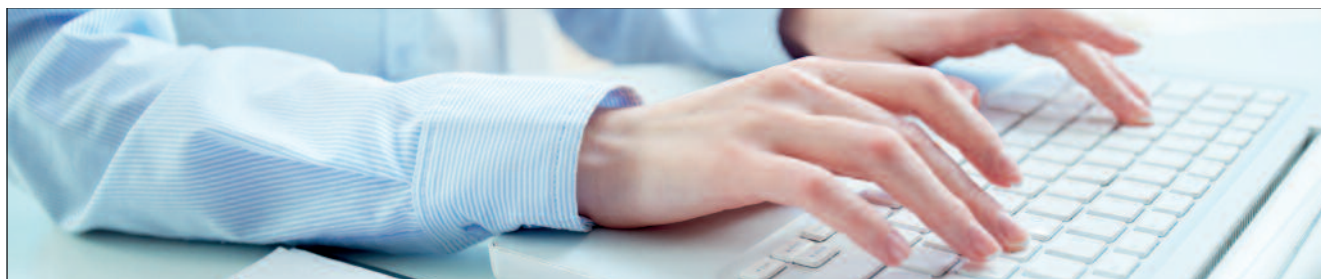
- [9] Alves PM, Al-Badi E et al.: Interaction between Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa is beneficial for colonisation and pathogenicity in a mixed biofilm, Pathog Dis, 2018, 1:76
- [10] Cooper RA et al.: Biofilms in wounds: a review of present knowledge, J Wound Care, 2014, 23:575-580.
- [11] A Concise Set of Structure and Process Indicators to Assess and Compare Antimicrobial Stewardship Programs Among EU and US Hospitals: Results from a Multinational Expert Panel, Semin Immunopathol, 2007, 29(1):3-14.
- [12] Pollack LA, Plachouras D et al.: Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) Expert Panel on Stewardship Structure and Process Indicators, Infect Control Hosp Epidemiol, 2016, 37(10): 1201–1211.
- [13] Daróczy J: Kezeletlen nyirokódéma, nyirokfolyás, sebképződés, Bőrgyógyászati és Venerologiai Szemle, 2019, 5:236-239.
- [14] Creedon SA: Healthcare workers' hand decontamination practices: compliance with recommended guidelines, J Adv Nurs, 2005,51(3):208-216.
- [15] Boyce JM: Measuring healthcare worker hand hygiene activity: current practices and emerging technologies, Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32(10):1016-1028.
- [16] De Wandel D, Maes L et al.: Behavioral determinants of hand hygiene compliance in intensive care units, Am J Crit Care, 2010,19(3):230-239.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Daróczy Judit címzetes egyetemi tanár, az orvostudományok doktora. Szakvizsgával rendelkezik bőr-, és nemibetegségek, kozmetológia, kórbonctan, kórszövettan szakmákban. 1967-

1988 között a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinikán dolgozott, egyetemi docensi szintig. Tanulmányúton volt Heidelbergben és Montréalban a McGill Egyetemen. 1988-2013-ig a Szent László Kórház osztályvezetője. 2014-től magánfinanszírozott ellátásban dolgozik.



BSoft

**Megbízható megoldások
több mint ötven intézményben**

KVIK Kórházi Vezetői Információs és Kontrolling rendszer modulok



KON Osztályos gazdálkodási kontrolling rendszer



OEP Finanszírozás és teljesítmény elemző rendszer



MUT Vezetői mutatószám rendszer



ERF Esetszintű kontrolling rendszer