

Антибактериальная терапия хирургической инфекции кожи и мягких тканей

Хирургическая инфекция кожи и мягких тканей (ХИКМТ) является одной из самых распространенных бактериальных инфекций, которая характеризуется широким спектром этиологических факторов, нозологических форм и клинических проявлений, что предопределяет драматическую мультивариантность ее клинического течения.

В одних случаях ХИКМТ может иметь тенденцию к спонтанному утиханию без применения антибиотиков или каких-либо лечебных мероприятий, в других – сопровождаться генерализацией процесса, развитием сепсиса или септического шока с летальным исходом. В частности, на протяжении последних десятилетий тяжелая ХИКМТ наряду с пневмониями и абдоминальными инфекциями, формирует триаду главных источников развития сепсиса, на которые в структуре причин возникновения септических состояний приходится соответственно 10, 55-60 и 25%.

Следовательно, большинство нозологических форм ХИКМТ обычно требуют назначения антибиотиков и лечения в амбулаторных условиях. В противовес этому пациенты с прогностически неблагоприятными формами ХИКМТ подлежат обязательной госпитализации. Частота госпитализации больных с этой патологией в хирургический стационар в США составляет 10%, в Европе – 36%, в России – до 24%.

Оценить реальную распространенность ХИКМТ очень сложно. С одной стороны, в эту группу входят внебольничные инфекции, возникающие в результате несущественных причин, – в большинстве случаев они ликвидируются спонтанно или с помощью самолечения и не подпадают под официальный учет, с другой – строго учитываемые разнообразные внутрибольничные инфекции, связанные как с оперативными вмешательствами на мягких тканях тела, так и с органными/полостными операциями. По данным ряда исследователей, в хирургических стационарах пациенты с ХИКМТ составляют около 36% от количества всех больных с гнойно-воспалительными заболеваниями, из них 24% приходится на нозокомиальные формы инфекций. Собственно, последний тип патологии существенно углубляет проблематичность лечения ХИКМТ: в 75% случаев эта инфекция поражает людей работоспособного возраста, 27% приходится на «глубокие» формы, 10% сопровождаются вовлечением в патологический процесс внутренних органов; общая летальность достигает 4,7-5%.

В целом, на современном этапе, учитывая высокую инцидентность, поливариантность клинических сценариев развития и высокие показатели летальности при ее прогностически неблагоприятных формах (в среднем – 24%, при наличии некротических форм – до 73%) большинство исследователей трактует ХИКМТ как чрезвычайно актуальную проблему хирургии.

Следует заметить, что полноценное решение проблемы лечения ХИКМТ и, в частности, прикладных вопросов ее антибиотикотерапии, в значительной степени усложняется неоднозначностью классификационных подходов к этой патологии.

Целесообразность объединения разных по локализации, клиническим проявлением и вариантам протекания инфекций в группу ХИКМТ большинство исследователей объясняют их принципиальной аналогичностью по ряду параметров, важных для выбора адекватного лечения, в том числе для назначения антибактериальной терапии. Соответственно, современные классификационные подходы предусматривают методологически обоснованную стратификацию ХИКМТ по этиологическим факторам, типам, характерам и уровням поражения тканей, клиническим проявлениям, распространениям, осложнениям, степенью генерализации или тяжести, кодами МКХ-10.

Однако большинство признанных классификаций ХИКМТ, особенно отечественных, имеют излишне академический характер, часто – теоретизированный уровень стратификации патологии, которая негативно влияет на их имплементацию в клиническую практику и существенно уменьшает их значение для принятия беспристрастных решений в

вопросе выбора рациональной лечебной тактики.

Сегодня только несколько классификаций ХИКМТ в полной мере соответствуют требованиям практической медицины в области рационального принятия тактических решений.

Самая простая, клинически ориентированная классификация ХИКМТ предусматривает распределение этой патологии на три тактически однотипных группы:

- 1) инфекции, которые подлежат консервативному лечению (например, эрозипелоид);
- 2) инфекции, которые требуют оперативного вмешательства (диабетическая стопа);
- 3) тяжелые инфекции, которые нуждаются в ургентной хирургической помощи (некротический фасциит).

Другая классификация, распространенная в США, предусматривает стратификацию ХИКМТ на неосложненные и осложненные формы инфекции, последние из которых характеризуются поражением глубоких слоев мягких тканей, риском развития сепсиса и иммуносупрессии и нуждаются в большом по объему оперативном вмешательстве.

В современной научной литературе, посвященной вопросам лечения ХИКМТ, часто используют классификацию этой патологии по уровню поражения мягких тканей, предложенную D. Ahrenholz (1991);

- I уровень – поражение непосредственно кожи (фурункул, лимфангоит, рожа, эрозипелоид);
- II уровень – поражение подкожной клетчатки (карбункул, абсцесс, флегмона, гидраденит);
- III уровень – поражение поверхностной фасции (некротический фасциит);
- IV уровень – поражение мышц и глубоких фасциальных структур (пиомиозит, инфекции мышечных футляров, клостродиальный мионекроз, неклостродиальный мионекроз).

Еще одна pragматичная классификация, предложенная Т. Файлом (2003), распределяет ХИКМТ на три тактически однотипных группы:

- 1) первичные пиодермии – самые распространенные среди всех инфекций кожи, по большей части вызванные *S. aureus* и пиогенными β-гемолитическими стрептококками (чаще всего группы А);
- 2) вторичные инфекции, возникающие на фоне сопутствующих заболеваний (например, пролежни, диабетическая язва стопы, послеоперационные инфекции);
- 3) некротизирующие инфекции (самые тяжелые формы хирургической ХИКМТ).

Приведенные классификации чаще всего формируют методологическую основу современных публикаций, посвященных вопросам лечения ХИКМТ.

Этиологический спектр ХИКМТ достаточно разнообразен (табл. 1).

Таблица 1. Этиологический спектр ХИКМТ

Микроорганизмы	США (1998-2004), %	Россия (2006-2008), %
<i>Staphylococcus aureus</i>	44,6	37,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11,1	23,1
<i>Enterococcus</i> spp.	9,3	–
<i>Escherichia coli</i>	7,2	5
<i>Enterobacter</i> spp.	4,8	–
<i>Klebsiella</i> spp.	4,2	–
β-Hemolytic Streptococcus	4,1	–
<i>Proteus mirabilis</i>	2,8	–
Коагулазонегативный <i>Staphylococcus</i>	2,8	–
<i>Serratia</i> spp.	2,1	–
<i>Acinetobacter baumannii</i>	–	13,1

Как видно из таблицы, основными возбудителями ХИКМТ являются грамположительные бактерии, в первую очередь золотистый стафилококк и стрептококки группы А (более 50% всех ХИКМТ). Другие микроорганизмы, такие как грамотрицательные и анаэробные бактерии, являются типичным патогеном при некротизирующих, анаэробных и глубоких формах этой патологии, как правило, вызванных закрытыми травмами и укушенными ранами.

Следует отметить, что одним из самых существенных факторов, определяющих видовой спектр патогена при ХИКМТ, является локализация инфекционного процесса. Вероятность причинения ХИКМТ кишечной флорой (*Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*) увеличивается в случае поражений, локализованных в участке малой чашки, промежности, нижней части живота и ягодиц. В то же время существует определенная зависимость этиологии инфекционного процесса от глубины поражения кожи и мягких тканей. Так, инфекции кожи и подкожной клетчатки в большинстве случаев вызываются *S. aureus* и *S. pyogenes*, однако определенный удельный вес имеют и грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*) и анаэробы. Некротизирующие формы ХИКМТ (фасцииты, целлюлиты и др.) могут вызываться *S. pyogenes*, ассоциациями грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов (*Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*).

У ВИЧ-инфицированных пациентов домinantными возбудителями ХИКМТ на фоне послеинъекционных осложнений, которым свойственна склонность к генерализации и углублению иммуносупрессии, как правило, является грамположительная флора (метицилинрезистентные штаммы).

Таблица 2. Рекомендации относительно выбора антибиотиков, активных относительно MRSA, в соответствии с тяжестью заболевания (Ch. Eckmann et al., 2010)

Тяжесть течения заболевания	Характеристика	Пребывание пациентов	Путь введения	Антибиотики
Легкое	- ограниченные локальные признаки - нет системных признаков - не требует хирургического лечения - пациент стабильный	Поликлиническое	Внутрь	ТМП/СМК±трифампицин Клиндамицин ^{1, 2} Линезолид ¹
Средней тяжести	- значительные локальные признаки - контролируемые системные признаки - требует хирургического лечения - пациент стабильный	Стационарное	Сначала внутривенно, потом перорально	Линезолид ¹ Тигециклин ³ Даптомицин Ванкомицин Линезолид ¹ Клиндамицин ^{1, 2} ТМП/СМК±трифампицин
Тяжелое	- массивные локальные и/или системные признаки - требует хирургического лечения - пациент нестабильный	РАО, интенсивная терапия	Сначала внутривенно, потом перорально	Линезолид Даптомицин (бактериемия) Тигециклин [полимикробная инфекция] (ванкомицин) Линезолид ¹ Клиндамицин ^{1, 2} ТМП/СМК±трифампицин

Примечание: ¹ рекомендован в случае MRSA-инфекции; ² не показан больным с инфекцией диабетической стопы, ³ в случаях чувствительности к ТМП/СМК (триметоприму/сульфаметоксазолу) ванкомицин применяют в случае непереносимости и/или невозможности применения других препаратов.

Другой проблемой, связанной с этиологическим спектром ХИКМТ, является современная тенденция к резкому росту резистентности штаммов микроорганизмов к большинству антибактериальных средств, что вызывает значительные трудности во время выбора адекватной стартовой антибиотикотерапии как у госпитальных, так и у амбулаторных пациентов. Если ранее у верификации резистентных штаммов был казуистичный характер, то сегодня колонизация такого патогена, как

метицилинрезистентные стафилококки (MRSA), ванкомицинрезистентные энтерококки (VRE), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерии, производящие бета-лактамазы широкого спектра действия (ESBL), наблюдается в половине случаев ХИКМТ. Домinantными среди резистентных этиологических факторов являются метицилинрезистентные штаммы стафилококков: на конец 2000 г. штаммы MRSA верифицировали в 30-50% случаев ХИКМТ в США, 45% – в Англии, 40% – в Италии и Греции, 60% – в Китае и до 70% – в Японии. Среди причин роста пропорции MRSA в структуре патогена ХИКМТ большинство исследователей называют длительное стационарное лечение, инвазивные процедуры, предварительную антибиотикотерапию, сахарный диабет и другие иммуносупрессивные состояния, хронические раны и тому подобное.

Следует отметить, что ХИКМТ, вызванная резистентными стафилококками, имеет тенденцию к генерализации (в том числе бактериемия, септический шок), сопровождается пролонгацией стационарного лечения и неудовлетворительными клиническими последствиями, что, в конечном итоге, приводит к увеличению стоимости лечения.

Учитывая вышеизложенное целью этого обзора является анализ современного состояния антибиотикотерапии ХИКМТ, вызванной, в первую очередь, резистентными штаммами бактерий, выяснения механизмов действия новейших антибактериальных средств (в частности оксазолидинонов) и путей эффективной эрадикации возбудителей.

Как правило, антибактериальная терапия ХИКМТ должна быть эмпирической и учитывать два ведущих фактора: современный этиологический спектр ХИКМТ и данные локального мониторинга патогена. Сегодня в мире общепринятой является концепция дифференцированного подхода к выбору режима антибактериальной терапии в соответствии с условиями возникновения инфекции (табл. 2).

В рамках этой концепции внебольничные инфекции эффективно лечат антибактериальными препаратами с узким спектром действия, нозокомиальные – лекарственными средствами широкого спектра действия, которые влияют на все вероятные возбудители с учетом резистентности микроорганизмов. В связи с распространением метицилинрезистентных штаммов стафилококков целесообразно включать в протоколы лечения ХИКМТ препараты с выраженной активностью против MRSA с учетом данных локального мониторинга – ванкомицин, линезолид, тигециклин. До недавнего времени золотым стандартом терапии ХИКМТ, вызванной золотистым стафилококком, были ванкомицин и рифампицин. Однако клинически существенная токсичность ванкомицина и отсутствие обоснованных доказательств относительно эрадикационного эффекта рифампицина привели к тому, что указанные препараты были исключены из перечня средств первой линии борьбы с ХИКМТ. В противовес этому в публикациях, посвященных лечению ХИКМТ, в течение последних лет четко прослеживается тенденция к увеличению количества исследований эффективности препарата класса оксазолидинонов линезолида в терапии ХИКМТ, стафилококковой бактериемии и других угрожающих для жизни инфекций, вызванных грамположительной флорой, в том числе доказано эффективное влияние этого препарата на резистентную грамположительную флору.

Линезолид является первым представителем нового класса синтетических antimикробных средств – оксазолидинонов. Механизм его действия связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. В отличие от других антибиотиков, имеющих подобное влияние на синтез белка, линезолид действует на ранних этапах трансляции (необратимое связывание с 30S и 50S субъединиц рибосом), в результате чего нарушается процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи. Поэтому перекрестная стойкость микроорганизмов к линезолиду не зарегистрирована.

Линезолид имеет высокую активность относительно грамположительных микроорганизмов – стафилококков, энтерококков, пневмококков, стрептококков, анаэробных коков и клостридий. Грамотрицательные аэробные микроорганизмы являются естественно стойкими к линезолиду, за исключением *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella* spp., к которым наблюдается умеренная активность препарата (MPC_{90} 4 мкг/мл и выше). Линезолид активный относительно золотистого и коагулазонегативных стафилококков (MPC_{90} 1-2 мкг/мл). Практическое значение имеет то, что этот препарат сохраняет активность относительно MRSA, в то же

время его активность по показателям МПК не отличается по отношению к чувствительным и резистентным к метицилину штаммов. Впрочем, в течение последних двух лет начали появляться сообщения о выделении штаммов стафилококков, стойких к линезолиду. Стабильная активность линезолида оказывается относительно *E. faecalis*, *E. faecium* и других энтерококков (МПК₉₀ от 1 до 4 мкг/мл). Важной характеристикой препарата является сохранение его активности относительно стойких к ванкомицину штаммов энтерококков при разных фенотипах стойкости к гликопептидам (Van A и Van B). Линезолид имеет подобную с ванкомицином активность относительно грамположительных анаэробов – *Clostridium perfringens*, *C. difficile* и пептострептококков. В отличие от ванкомицина линезолид влияет на грамотрицательные анаэробные бактерии, такие как *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*

Таблица 3. Фармакокинетические характеристики линезолида

Режим дозирования линезолида	C _{max} (SD), мкг/мл	C _{min} (SD), мкг/мл	T _{max} (SD), год	AUC (SD), мкг/мл × год-1	T _{1/2} (SD), год	Cl (SD), мл/мин
Раствор для инфузий 600 мг 1 раз в сутки	12,9 (1,6)	-	0,5 (0,1)	80,2 (33,3)	4,4 (2,4)	138 (39)
600 мг 2 раза в сутки	15,1 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,7 (31,0)	4,8 (1,7)	123 (40)
Таблетки 600 мг 1 раз в сутки	12,7 (3,96)	-	1,28 (0,66)	91,4 (39,3)	4,26 (1,65)	127 (48)
600 мг 2 раза в сутки	21,2 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138 (42,1)	5,4 (2,06)	80 (29)
Суспензия для приема внутрь 600 мг 1 раз в сутки	11,0 (4,37)	-	0,97 (0,88)	80,8 (35,1)	4,6 (1,71)	141 (45)

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме; SD – стандартное отклонение; T_{max} – время до достижения C_{max}; AUC – площадь под кривой «концентрация-время»; T_{1/2} – период полувыведения; Cl – системный клиренс; C_{min} – минимальная концентрация.

Следует отметить ряд других существенных характеристик препарата: после приема внутрь линезолид быстро и интенсивно всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч, абсолютная биодоступность составляет 100%, что позволяет проводить секвенционную терапию; проницаемость в ткани не зависит от нарушения тканевого кровоснабжения, которое дает возможность с высокой эффективностью применять этот антибиотик у пациентов с нарушениями периферийного кровообращения (диабетическая стопа, облитерирующий атеросклероз).

Основные фармакокинетические свойства линезолида приведены в таблице 3.

Учитывая приведенные свойства линезолида сегодня большинство исследователей рекомендуют рассматривать этот препарат как стандарт лечения ХИКМТ, при этом сравнивается клиническая и бактериологическая активность его и ванкомицина. Результаты сопоставления клинической и бактериологической эффективности линезолида и ванкомицина приведены в таблице 4.

Так, J. Weight и соавт. (2005) сравнили клиническую эффективность линезолида и ванкомицина в лечении осложненной инфекции мягких тканей у 1200 пациентов и доказали, что она была выше в группе больных, которые получали линезолид (94 vs 90%). В случаях инфекций, вызванных метицилинрезистентной флорой, разница результатов была существеннее и представляла соответственно 89 против 67% в группе пациентов, которым вводили ванкомицин. По данным M. Wilcox и соавт. (2009) во время лечения 739 больных с осложненной ХИКМТ и бактериемией было констатировано, что клиническая (78 vs 78%) и микробиологическая (88 vs 88%) активность линезолида не отличалась от ванкомицина, хотя и была несущественно меньшей при наличии MRSA-инфекции (85 vs 87%). В проспективном обсервационном неконтролируемом исследовании J-M. Sirvent и соавт. (2010) при участии 53 критических пациентов с грамположительной инфекцией установлено, что в группе, которая получала линезолид (n=27), клиническая и бактериологическая эффективность последнего составляла соответственно 74,1 и 66,7%, а в группе

ванкомицина (n=26) показатели были ниже (61,5 и 23,1% соответственно). Научными трудами И.М. Дизенгофа (2009) и Н.Н Хачатряна (2009, 2011) доказана высокая эффективность применения линезолида у ВИЧ-инфицированных лиц с ХИКМТ. Авторы отметили, что в группе пациентов, которые получали линезолид, быстрее происходила нормализация температуры тела, очистка ран, больные не нуждались в изменении режима антибактериальной терапии, не было летальных исходов, койко-день оказался короче, чем в группе сравнения. Следует отметить, что у пациентов, которых лечили линезолидом, была III-IV стадию ВИЧ-инфекции.

Таблица 4. Клиническая и бактериологическая эффективность линезолида и ванкомицина у пациентов с ХИКМТ					
Исследование	Популяция пациентов	Режимы лечения		Результаты лечения	
		Линезолид	Ванкомицин	Клинические: линезолид/ванкомицин, %	Бактериологические: линезолид/ванкомицин, %
Wilcox et al. (2009)	739	Внутривенно 600 мг x 2 раза, затем внутрь 600 мг x 2 раза	Внутривенно 1 г x 2 раза, затем оксациллин или диклоксациллин (в случае MSSA)	78/78	88/88 MRSA 85/87
Lin et al. (2008)	144	Внутривенно 600 мг x 2 раза	≤60 лет: внутривенно 1 г x 2 раза >60 лет: внутривенно 0,075 г x 2 раза	91/79	79/62 MRSA 89/60
Weigelt et al. (2005)	1200	Внутривенно 600 мг x 2 раза, затем внутрь 600 мг x 2 раза	Внутривенно 1 г x 2 раза, затем полусинтетические пенициллины (в случае MSSA)	94/90	95/90 MRSA 89/67
Sharpe et al. (2005)	30	Внутривенно 600 мг x 2 раза	Внутривенно 1 г x 2 раза	70/60	97/77
Sirvent (2010)	53	Внутривенно 600 мг x 2 раза	Внутривенно 1 г x 2 раза	74,1/61,5	66,7/23,1
Kaplan et al. (2003)	321	Внутривенно 10 мг/кг x 3 раза, затем внутрь 10 мг/кг x 3 раза	Внутривенно 10-15 мг/кг каждые 6-24 год, затем соответствующий антибиотик (преимущественно клиндамицин)	93/90	88/87 MRSA 88/90
Stevens et al. (2002)	480	Внутривенно 600 мг x 2 раза, затем внутрь 600 мг x 2 раза	Внутривенно 1 г x 2 раза	79/73	59/63 MRSA 59/63

Осложненные формы ХИКМТ (диабетическая стопа, некротизирующий фасциит) часто сопровождаются поражением костей и суставов. Научные исследования относительно применения линезолида у приведенной категории пациентов доказали высокую эффективность препарата, в частности в лечении остеомиелита она составляет близко 80%. В качествеmono- и комбинированной терапии линезолид успешно используют в травматологии, нейрохирургии и офтальмологии.

В целом, линезолид по эффективности в отношении грамположительной инфекции не уступает ванкомицину, но у него есть преимущество во время лечения инфекций, вызванных резистентными штаммами бактерий, а в случае осложненных форм ХИКМТ (некротизирующие фасцииты) существенно уменьшает количество ампутаций и летальных последствий. Не менее важным является экономический аспект: препарат Линозолидин корпорации «Артериум» имеет лучшие показатели по финансовым расходам в течение всего курса лечения.

Напоследок целесообразно вспомнить о побочных эффектах, которые могут возникать на фоне применения линезолида у больных ХИКМТ. В соответствии с данными метаанализа сравнительных исследований линезолида с ванкомицином при лечении

линезолидом преимущественно регистрировались побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, тромбоцитопения (1,7-3,5%), на фоне использования ванкомицина – сыпи, аллергические реакции, нефротоксичность (0,9-2,5%) и анемия (1,0-6,9%).

Выводы

1. Лечение ХИКМТ представляет серьезную проблему современной медицины, что предопределено глобальным ростом резистентности грамположительной флоры к традиционным антибиотикам, в частности MRSA.
2. В контексте современных эпидемиологических и этиологических особенностей ХИКМТ в протоколы ее лечения целесообразно включать препараты с выраженной активностью против MRSA с учетом данных локального мониторинга – линезолид, ванкомицин, тигециклин.
3. Линезолид характеризуется высокой активностью по отношению к штаммам, стойких к ванкомицину, возможностью проведения секвенционной терапии (внутривенно и внутрь), лучшими фармакокинетическими свойствами, низким процентом побочных реакций.
4. Обоснованным является применение линезолида как стартовой эмпирической монотерапии ХИКМТ у ВИЧ-инфицированных лиц.
5. Фармацеотический эффект секвенционной терапии Линезолидом позволяет рекомендовать этот препарат для широкого применения у больных ХИКМТ.

Список литературы находится в редакции.