

## **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, эризипелоид);
- 2) инфекции, которые требуют оперативного вмешательства (диабетическая стопа);
- 3) тяжелые инфекции, которые нуждаются в urgentной 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, эризипелоид);
- 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, клостридиальный мионекроз, неклостридиальный мионекроз).

Еще одна прагматичная 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  $\beta$ -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).

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

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 (фасциты, целлюлиты и др.) могут вызываться *S. pyogenes*, ассоциациями грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*).

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

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±рифампицин Клиндамицин <sup>1,2</sup> Линезолид <sup>1</sup>
Средней тяжести	- значительные локальные признаки - контролируемые системные признаки - требует хирургического лечения - пациент стабильный	Стационарное	Сначала внутривенно, потом перорально	Линезолид <sup>1</sup> Тигециклин <sup>3</sup> Даптомицин Ванкомицин Линезолид <sup>1</sup> Клиндамицин <sup>1,2</sup> ТМП/СМК±рифампицин
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 <sup>1</sup> Клиндамицин <sup>1,2</sup> ТМП/СМК±рифампицин

Примечание: <sup>1</sup>рекомендован в случае MRSA-инфекции; <sup>2</sup>не показан больным с инфекцией диабетической стопы, <sup>3</sup>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

метициллинрезистентные стафилококки (MRSA), ванкомицинрезистентные энтерококки (VRE), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы широкого спектра действия (ESBL), наблюдается в половине случаев ХИКМТ. Доминантными среди резистентных этиологических факторов являются метициллинрезистентные 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 метициллинрезистентных 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 антимикробных 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 (МПК<sub>90</sub> 4 мкг/мл и выше). Линезолид активный относительно золотистого и коагулазонегативных стафилококков (МПК<sub>90</sub> 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 резистентных 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 (МПК<sub>90</sub> 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 <sub>max</sub> (SD), мкг/мл	C <sub>min</sub> (SD), мкг/мл	T <sub>max</sub> (SD), год	AUC(SD), мкг/мл × год-1	T <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub> – максимальная концентрация в плазме; SD – стандартное отклонение; T<sub>max</sub> – время до достижения C<sub>max</sub>; AUC – площадь под кривой «концентрация-время»; T<sub>1/2</sub> – период полувыведения; Cl – системный клиренс; C<sub>min</sub> – 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.

<b>Таблица 4. Клиническая и бактериологическая эффективность линезолида и ванкомицина у пациентов с ХИКМТ</b>					
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 диклоксацилин (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 0,0,75 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 качестве моно- 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 Линезолидин 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. Фармакоэкономический эффект секвенционной терапии Линозолидином позволяет рекомендовать этот препарат для широкого применения у больных ХИКМТ.

Список литературы находится в редакции.