

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ХИРУРГИИ: ИНФЕКЦИИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Н.В. Белобородова

Кабинет рациональной антибиотикотерапии Департамента
здравоохранения г. Москвы

Хирургическая инфекция кожи и мягких тканей (ИКМТ) – тяжелая патология, при неблагоприятном течении которой не только наблюдаются осложнения, приводящие к инвалидности и потере трудоспособности, но и отмечается достаточно высокая летальность. Представлены основные нозологические формы ИКМТ – абсцесс, флегмона мягких тканей, мастит, панариций, фурункул, гнойный гидраденит, карбункул, рожистое воспаление и др. Рассматриваются особенности современных возбудителей ИКМТ. Обсуждаются подходы к выбору антибиотика при ИКМТ, отмечается, что реально в России для применения доступны лишь ванкомицин и линезолид.

Ключевые слова: хирургическая инфекция кожи и мягких тканей, антибиотикотерапия, цефалоспорины, ванкомицин, линезолид

Научные и популярные медицинские статьи, посвященные проблеме антимикробной терапии хирургических инфекций, как правило, значительное место уделяют особенностям современных возбудителей, распространению резистентности к антибиотикам, особенно среди госпитальных штаммов микроорганизмов, росту частоты тяжелых инфекций и, к сожалению, отсутствию обнадеживающих тенденций в показателях летальности при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Перечисленные выше вопросы чрезвычайно актуальны и всерьез беспокоят и ученых, и практических врачей во всем мире. Несмотря на их подробное освещение в специализированных журналах по клинической микробиологии и антимикробной терапии, растущем числе книг и статей в тематических изданиях для хирургов, анестезиологов-реаниматологов, педиатров-неонатологов, онкогематологов и других специалистов, широкая медицинская общественность испытывает, тем не менее, недостаток информации и знаний в этой области.

В данной публикации речь пойдет прежде всего о вопросах, касающихся широкой аудитории медицинских работников: врачей, организаторов здравоохранения, клинических микробиологов, фармакологов и фармацевтов. Хирургическая инфекция кожи и мягких тканей (ИКМТ) – тяжелая патология, при неблагоприятном тече-

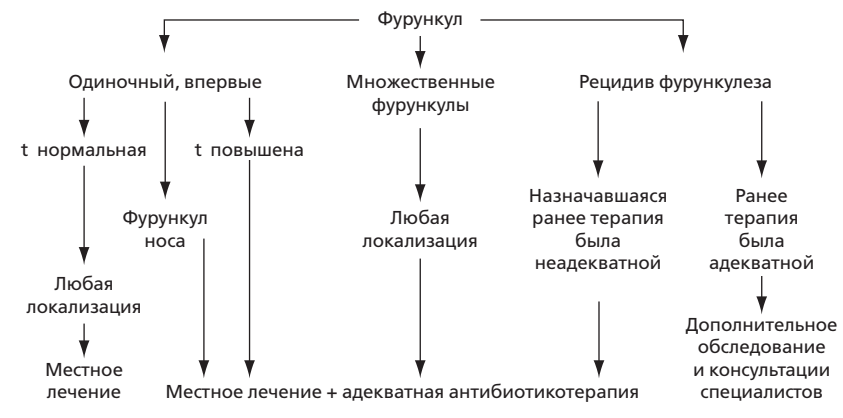
нии которой не только наблюдаются осложнения, приводящие к инвалидности и потере трудоспособности, но и отмечается достаточно высокая летальность. В то же время первые симптомы и клинические проявления основных нозологических форм ИКМТ в большинстве случаев появляются вне стен стационара (дома, на работе, во время отдыха и др.). И далеко не всегда больной в состоянии сам оценить опасность ситуации, принять решение, обратиться в стационар к хирургу. Как правило, место первого обращения – это ближайший медпункт, травмпункт или даже просто аптека. От того, как отреагировал медицинский работник, к которому обратился больной в самом начале заболевания, зависят не только течение и сроки выздоровления, но порой и жизнь этого пациента. Для ИКМТ характерно быстрое нарастание объема поражения, а несвоевременное хирургическое пособие и отсутствие адекватной антибиотикотерапии способствуют прогрессирующему течению заболевания, генерализации процесса, развитию некротических форм и других жизнеугрожающих осложнений.

В самом начале данной публикации необходимо напомнить несколько основных правил, в частности, касающихся хирургической ИКМТ, которые являются общепризнанными и, следовательно, обязательными для исполнения. Для простоты восприятия и запоминания сформулируем их в виде пяти аксиом.

Итак:

- Аксиома № 1. Антимикробная терапия хирургической ИКМТ начинается при первом обращении больного – сразу же после постановки диагноза, до получения результатов микробиологического исследования (эмпирическая антибиотикотерапия).
- Аксиома № 2. Антибиотик для эмпирической терапии назначается строго в соответствии с существующими рекомендациями, разработанными с учетом наиболее вероятного возбудителя данного заболевания, и должен характеризоваться доказанной ранее достаточно высокой эффективностью при данной патологии.
- Аксиома № 3. При экстренных операциях по вскрытию/дренированию гнойно-воспалительного очага инъекцию антибиотика производят до операции, с премедикацией, или интраоперационно в момент кожного разреза, чтобы во время всего оперативного вмешательства в крови и тканях больного содержались бактерицидные концентрации антимикробного препарата, препятствующие диссеминации инфекции.
- Аксиома № 4. Если больной с ИКМТ поступил из другого лечебного учреждения с признаками прогрессирования гнойно-воспалительного процесса, следует подвергнуть сомнению адекватность назначенных ранее антибиотиков и применить более надежные режимы антибиотикотерапии.

Рис. 1. Алгоритм тактики врача при выборе объема лечебно-диагностической помощи больному с фурункулезом на основании данных анамнеза



• Аксиома № 5. Сохранение нескольких признаков системного воспалительного ответа (SIRS) спустя 24–48 часов после хирургической санации (вскрытия, дренирования) гнойно-воспалительного очага дает основание к постановке диагноза “сепсис” и проведению полного комплекса соответствующей терапии, включая назначение самых “мощных” антибиотиков по принципу деэскалации.

Ниже перечислены основные нозологические формы и наиболее частая этиология гнойно-воспалительных заболеваний, относящихся к ИКМТ, что и определяет эмпирический выбор антибиотика в том или ином случае.

Основные нозологические формы ИКМТ

Абсцесс, флегмона мягких тканей, мастит (у новорожденных, кормящих матерей), **панариций** – этиологически связаны с золотистым стафилококком. Антибиотиком выбора является оксациллин. При подозрении на микстинфекцию (распространение воспаления, позднее обращение и др.) рекомендуются препараты более широкого спектра, сопоставимые по антистафилококковой активности и клинической эффективности, – цефалоспорины I (цефазолин) или II (цефуоксим) поколения.

Первостепенное значение имеет своевременная хирургическая санация очага инфекции. Если при мастите, панариции в начальной инфильтративной стадии еще воз-

можно консервативное лечение, то при абсцессе и флегмоне хирургические разрезы, вскрытие нагноений с последующим дренированием обязательны и не могут быть заменены антибиотиками. При панариции разрез на ногтевой фаланге делают во фронтальной плоскости, что позволяет вскрыть в поперечном направлении щели между соединительными перемычками. Это имеет чрезвычайно большое значение, т. к. обеспечивает хорошее дренирование указанных щелей. При локализации процесса на других фалангах производят разрезы обязательно с обеих сторон пальца с последующим дренированием. При сухожильном панариции, когда процесс принял характер тендовагинита, для быстрого купирования воспаления целесообразно применять дренирование с промыванием сухожильного влагалища. Костный панариций рассматривается как остеомиелит фаланги пальца.

Фурункул, гнойный гидраденит, карбункул

В этиологии ведущее место также принадлежит *Staphylococcus aureus*, при глубоком поражении тканей – в ассоциации с анаэробами.

При фурункуле терапия зависит от стадии воспалительного процесса. Если преобладают явления инфильтрации и отека без нагноения, проводят преимущественно местное консервативное лечение. Назначают ультрафиолетовое облучение, УВЧ-терапию,

накладывают полуспиртовые компрессы. Эффективна местная новокаиновая блокада с антибиотиками. При образовании гноя удаляют некротизировавшийся стержень. Извлечение стержня дополняют линейным разрезом. Накладывают повязку с гипертоническим раствором хлорида натрия. Хирургическое лечение проводят также в тех случаях, когда гноя еще нет, но воспаление сопровождается значительной болезненностью, отеком, появлением лимфангита и лимфаденита, высокой температурой.

Особенно тяжело протекает фурункул у больных сахарным диабетом. Опасна локализация фурункула на лице, т. к. в этом случае возможно распространение процесса на глазницу и в полость черепа.

Дети с фурункулом на лице подлежат госпитализации и нуждаются в комплексном лечении. Вопрос о лечении взрослых в условиях стационара решается индивидуально.

Лечение карбункула только хирургическое (под прикрытием антибиотиков): широко вскрывают гнойник до здоровых участков с обязательным удалением некротизированных тканей и дренированием. Накладывают повязку с гипертоническим раствором хлорида натрия. Особенно тяжело и упорно протекает карбункул при сахарном диабете и патологическом ожирении. Общее лечение и антибиотикотерапию (оксациллин с нетилмицином, при рецидивах – рифампицин) проводят по правилам лечения острой и хронической инфекции. При подозрении на участие проблемных микроорганизмов (метициллин-резистентный стафилококк – MRS, анаэробы) рекомендуются линезолид.

При рецидивирующем течении заболевания (фурункулезе) нередко и у врача, и у пациента возникают сомнения: нужно ли обращаться к антибиотикам? Опыт лечения таких больных позволил разработать алгоритм принятия решения в этой ситуации. Алгоритм прост, основан преимущественно на данных анамнеза, но на практике позволяет акцентировать внимание на тех случаях, где назначение антибиотиков является обязательным и неотложным (рис. 1).

Рис. 2. Некротизирующий фасциит у ребенка 2 лет (с разрешения профессора А.Н. Смирнова и М. Голованова)



а) Исходное состояние



б) На фоне антибиотикотерапии гнойно-некротический процесс купирован, произведена некрэктомия



в) Последующая пластика дефекта

Омфалит

Инфекция пупочной ямки у новорожденных может быть вызванной практически любым экзогенным микроорганизмом, но чаще связана со стафилококком и госпитальными грамотрицательными бактериями. Гнойный омфалит чреват серьезными осложнениями вплоть до флегмоны передней брюшной стенки, гнойного артериита пупочных сосудов, сепсиса. При первых признаках мокнущего пупка очень эффективна присыпка сухим антисептиком широкого спектра действия – баноцином, т. к. наступление быстрой положительной динамики может избавить ребенка от показаний к системной антибиотикотерапии. При развитии осложнений – лечение по общим правилам тяжелой хирургической инфекции у новорожденного.

Рожистое воспаление

Этиология рожистого воспаления чаще всего связана со стрептококками, поэтому антибиотикотерапия подразумевает выбор антибиотика с достаточной антистрептококковой активностью (пенициллин, амоксициллин, макролиды, цефалоспорины I–II поколений). В тяжелых случаях заболевания и при локализации процесса на лице показана комплексная терапия по принципам лечения острой хирургической инфекции. В воспалительном процессе нередко участвуют ассоциации микроорганизмов, в таких случаях наиболее эффективны ингибиторзащищенные пенициллины – амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам.

Лимфаденит

В их этиологии лидируют стрептококки, поэтому также рекомендуется применение антибиотиков антистрептококкового спектра, прежде всего макролидов (азитромицин, кларитромицин и др.) из-за их способности накапливаться в лимфоидной ткани, а также пенициллинов (амоксициллин) и цефалоспоринов I–II поколений.

При гнойных лимфаденитах производят разрез. При тяжелом течении лимфаденита с явлениями токсикоза, особенно у маленьких детей, разрезы производят, не дожидаясь размягчения воспалительного инфильтрата. Разрез длиной 2–3 см достаточен для дренирования гнойной полости. Лишь обширные аденофлегмоны являются показанием к более широким разрезам.

Укусы животных

Крайне важно немедленное назначение антибиотиков, практически – по дороге в травмпункт или во время хирургической обработки укушенной раны, т. к. ее нагноение на открытых участках тела (лицо, голова, руки) в последующем часто приводит к формированию грубых обезображивающих рубцов и отражается на дальнейшей судьбе больного. Антибиотик выбора – амоксициллин/клавуланат, активный в отношении экзогенных микроорганизмов, попавших в рану извне, а также из полости рта животного (анаэробы из слюны, зубного налета и др.). Своевременное назначение препарата значительно снижает вероятность развития раневой инфекции и способствует первичному заживлению

раны. Тот же препарат назначается при выявлении признаков раневой инфекции укушенной раны, если это не было сделано ранее.

Некротизирующий фасциит – прогрессирующий инфекционный процесс, приводящий к некрозу подкожной ткани, включая фасции и жировую ткань, при этом мышцы чаще остаются интактными. Заболевание иногда связывают с пиогенным стрептококком (*S. pyogenes*), но чаще оно имеет полимикробную этиологию: анаэробы (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp.) + грамотрицательные аэробы семейства *Enterobacteriaceae*. Антибактериальная терапия проводится препаратами широкого спектра действия, активными в отношении анаэробов (карбапенемы, ингибиторзащищенные β-лактамы), в комбинации с антибиотиками грамположительного спектра действия (ванкомицин, линезолид). Характерно поражение нижних конечностей у мужчин, пациентов с сахарным диабетом, но в последние годы оно все чаще встречается у детей. Дифференциальная диагностика этого заболевания довольно сложна. На рис. 2 демонстрируется клинический случай некротизирующего фасциита у мальчика двух лет. На начальных стадиях заболевания клиническую картину по месту жительства расценивали как аллергический отек, затем подозревали укус змеи. Бактериальную инфекцию, требующую хирургического вмешательства, заподозрили в связи с прогрессированием некротического процесса, развитием шока и полиорганной недостаточности, что позволило назначить адекватную терапию

Таблица 1. Грамположительные кокки, участвующие в развитии ИКМТ

Коагулазопозитивные стафилококки	Коагулазонегативные стафилококки	Стрептококки и энтерококки
<i>S. aureus</i> , <i>S. hyicus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. schleiferi</i>	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. capitis</i> , <i>S. warneri</i> , <i>S. auricularis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. cohnii</i> , <i>S. xylosum</i> , <i>S. equorum</i>	<i>S. pyogenes</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>

Таблица 2. Антибиотики, активные в отношении MRS (по материалам Stevens D.L. и соавт., 2007)

Название препарата	Период полувыведения, часы	Связывание с белком, %	Преимущественный спектр активности	Показание к лечению ИКМТ	Доказана эффективность при других показаниях
Ванкомицин	4–6	30–55	Грам (+)	Да	Пневмония
Бактериemia					
Линезолид	5	31	Грам (+)	Да	Пневмония
Тайгекцилин	37–66	71–89	Грам (+)		
Грам (-)	Да	Интраабдоминальная инфекция			
Даптомицин	8–9	> 90	Грам (+)	Да	Бактериemia
Квинупристин/ дальфопристин	0,5–1,0	11–78	Грам (+)	Да	-
Цефтобипрол	3–4	16	Грам (+)		
Грам (-)	Да	-			
Цеftarолин	2,5–3,0	18	Грам (+)		
Грам (-)	Да	Пневмония			
Далбаванцин	147–258	> 90	Грам (+)	Да	-
Оритаванцин	195	> 90	Грам (+)	Да	-
Телаванцин	79	> 90	Грам (+)	Да	Пневмония
Иклаприм	2,5–4,0	> 90	Грам (+)		
Грам (-)	Да	-			

(карбапенемы + ванкомицин) и спасти жизнь ребенку.

Обобщая вышеизложенное, можно отметить, что ИКМТ связывают с кокковой грамположительной микрофлорой – стафило- и стрептококками. При стафилококковых инфекциях препаратом выбора традиционно является оксациллин (реже – цефалексин, цефуроксим), при стрептококковой этиологии – пенициллин, амоксициллин, макролиды. Роль грамотрицательных бактерий и анаэробов вторична, но они приобретают серьезное значение при тяжелом течении, осложненных формах инфекции и сепсисе. В этих случаях жизненно важную роль приобретают ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины III–IV поколений и карбапенемы, чаще – в комбинации с аминогликозидами, ванкомицином и/или метронидазолом.

Абсолютные показания к назначению комбинированных схем антибиотикотерапии с включением метронидазола – это наличие клинико-лабораторных признаков неклостридиальной анаэробной инфекции: быстрое прогрессирование инфекции, обширность и глубина поражения,

склонность к некротизации тканей, тенденция к нарастанию билирубина, внутрисосудистые тромбозы, локализация вблизи слизистых оболочек (промежность, челюстно-лицевая область), предшествующая ишемия тканей (краш-синдром, гипс, жгут, диабетическая ангиопатия и др.).

Особенности современных возбудителей ИКМТ

Казалось бы, все вопросы с антибиотикотерапией ИКМТ решены. Однако поиск, изучение эффективности и внедрение новых более активных антибиотиков не прекращаются. Это связано с серьезными изменениями в этиологии инфекций. Среди стафилококков кроме коагулазопозитивных (например, *S. aureus*) с достаточно большой частотой теперь в качестве возбудителей выделяют коагулазонегативные (табл. 1). Более того, многие стафилококки – возбудители ИКМТ сегодня являются MRS, а это значит – устойчивыми ко всем β-лактамным антибиотикам. Лечение инфекций, вызванных MRS, будет заведомо неэффективным при использовании антибиотиков групп пенициллинов, цефа-

лоспоринов, карбапенемов и многих др. На смену “обычным” стрептококкам пришли стрептококки с повышенной агрессивностью (например, *S. pyogenes* при некротизирующем фасциите). Среди энтерококков (фекальных стрептококков), участвующих в глубоких раневых воспалительных процессах, большую долю теперь составляют ампициллин-резистентные штаммы. Для *Enterococcus faecium* характерна множественная резистентность, включая устойчивость к ванкомицину.

Опыт показывает, что на практике этиопатогенетическая роль *S. epidermidis*, других коагулазонегативных стафило- энтерококков недооценивается клиницистами.

При обширных скальпированных и ожоговых ранах воспалительный процесс нередко развивается не только с участием энтеробактерий, но и строгих аэробов – неферментирующих грамотрицательных бактерий семейства *Pseudomonas* (чаще *P. aeruginosa*). Кроме системной терапии в этих случаях используют местные антисептики с антисинегнойной активностью, а также раствор полимиксина.

Выбор антибиотика при ИКМТ – вчера, сегодня, завтра

Оксациллин остается базовым антибиотиком для эмпирической терапии ИКМТ стафилококковой этиологии. Это препарат пенициллинового ряда, преимущественно антистафилококкового спектра действия, не подавляющий колонизационную резистентность. Он является препаратом выбора при локальных стафилококковых инфекциях внебольничного происхождения, широко применяется без риска формирования дисбиоза, в т. ч. у детей. На Западе используют аналог оксациллина – нафциллин. При локальных инфекциях оксациллин достаточно эффективен даже в монотерапии. При осложненных формах локализованной гнойной инфекции используются комбинации оксациллина с аминогликозидами (лучше – с нетромицином), цефалоспорины II поколения, а при выделении MRS – гликопептиды и некоторые другие антибиотики.

К **цефалоспорином I поколения** относятся цефазолин, цефалоридин, цефалексин. При хирургической инфекции мягких тканей, связанной со стафилококком, из их числа более целесообразно использовать цефалексин или цефалоридин. Известно, что препараты на основе цефазолина малоактивны в отношении пенициллиназопродуцирующих штаммов стафилококка и клинически по эффективности уступают оксациллину.

При развитии послеоперационных нагноений, вызванных стрепто-, стафилококками и энтеробактериями, более целесообразно использовать **цефалоспорины II поколения**, т. к.

такие раневые инфекции чаще связаны с беталактамазопродуцирующими штаммами. Сейчас из цефалоспоринов II поколения наиболее часто используется цефураксим, представленный в России под несколькими названиями как в пероральной, так и в парентеральной форме.

Сегодня в подавляющем большинстве случаев лечение ИКМТ проводится на основе базового препарата, активного в отношении MRS.

Многие годы таким антибиотиком был **ванкомицин**, в последние годы ему на смену пришел **линезолид**, имеющий целый ряд преимуществ:

- значительно более высокая способность проникать в ткани и создавать необходимые концентрации в очаге воспаления;
- активность в отношении анаэробов;
- отсутствие нефротоксичности и др.

Эффективность и безопасность препарата способствовали его широкому внедрению в практику, в т. ч. для лечения детей. При сравнительном изучении получены убедительные данные о достоверно более эффективном лечении ИКМТ у детей при использовании линезолида по сравнению с ванкомицином (Yogev R. и соавт., 2003). Наличие пероральной лекарственной формы линезолида наряду с парентеральной позволяет проводить адекватное лечение амбулаторно, а при необходимости осуществлять ступенчатую терапию (сначала внутривенно, затем перорально).

При септическом течении заболевания назначают наиболее “мощные” антибиотики широкого спектра, например один из карбапенемов (имипенем, меропенем) в комбина-

ции с препаратом коккового спектра, активным в отношении MRS (например, с линезолидом). Через несколько дней при получения микробиологических данных о чувствительности возбудителя к более простым антибиотикам можно отказаться от первоначального выбора и продолжить целенаправленную терапию менее дорогостоящими препаратами. Такой подход, названный деэскалационной терапией, позволяет улучшить результаты лечения и снизить риск неблагоприятных исходов при жизнеугрожающих ИКМТ. У больных с признаками нарушенной микроциркуляции, например у пациентов, находящихся в критическом состоянии в ОРИТ, используют преимущественно внутривенный путь введения антибиотиков.

На странице 34 приведена *таблица 2*, в которой перечислены новые антибиотики, активные в отношении проблемных грамположительных кокков, прежде всего MRS.

Видимое многообразие не соответствует практической действительности, т. к. в России для применения реально доступны лишь ванкомицин и линезолид. В конце 2009 г. зарегистрирован и разрешен к применению даптомицин. Большинство антибиотиков, приведенных в *табл. 2*, находятся на начальных стадиях клинического применения в зарубежных странах. Все они имеют показание к лечению ИКМТ, но лишь широкое практическое применение и детальный анализ результатов позволят получить ясную картину о наличии или отсутствии преимуществ у каждого из новых препаратов.

Информация об авторе:

Белобородова Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель кабинета рациональной антибиотикотерапии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Тел. 8(495) 254-10-39, e-mail: nvbeloborodova@yandex.ru