

I.Д. Герич, д.м.н., професор, В.В. Ващук, А.С. Барвінська, Ю.О. Фусс, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Антибактеріальна терапія хірургічної інфекції шкіри та м'яких тканин

Хірургічна інфекція шкіри і м'яких тканин (ХІШМТ) є однією з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, яка характеризується широким спектром етіологічних чинників, нозологічних форм і клінічних проявів, що зумовлює драматичну мультівариантність її клінічного перебігу.

В одних випадках ХІШМТ може мати тенденцію до спонтанного вщухання без застосування антибіотиків чи будь-яких лікувальних заходів, в інших – супроводжується генералізацією процесу, розвитком сепсису чи септичного шоку з летальним наслідком. Зокрема, впродовж останніх десятиліть важка ХІШМТ поряд із пневмоніями й абдомінальними інфекціями формує триаду головних джерел розвитку сепсису, на які в структурі причин виникнення септичних станів припадає відповідно 10, 55-60 і 25%.

Відтак, більшість нозологічних форм ХІШМТ зазвичай вимагають призначення антибіотиків і лікування в амбулаторних умовах. На протипагу цьому пацієнти з прогностично несприятливими формами ХІШМТ підлягають обов'язковій госпіталізації. Так, частота госпіталізації хворих із цією патологією до хірургічного стаціонару у США становить 10%, у Європі – 36%, у Росії – до 24%.

Оцінити реальну поширеність ХІШМТ у країні складно. З одного боку, до цієї групи входять позаликарняні інфекції, які виникають унаслідок несуттєвих причин, – у більшості випадків вони ліквідуються спонтанно чи за допомогою самолікування і не підпадають під офіційний облік, з іншого – строго облікові різноманітні внутрішньолікарняні інфекції, пов'язані як з оперативними втручаннями на м'яких тканинах тіла, так і з органами/порожнинними операціями. За даними низки дослідників, у хірургічних стаціонарах пацієнти з ХІШМТ становлять близько 36% від усіх хворих із гнійно-запальними захворюваннями, з них 24% припадає на нозокоміальні форми інфекцій. Власне останній тип патології суттєво поглиблює проблематичність лікування ХІШМТ: у 75% випадків ця інфекція вражає осіб працездатного віку, 27% припадає на «глибокі» форми, 10% супроводжується втягненням до патологічного процесу внутрішніх органів; загальна летальність сягає 4,7-5%.

Загалом на сучасному етапі з огляду на високу інцидентність, поліваріантність клінічних сценаріїв розвитку та високі показники летальності при її прогностично несприятливих формах (у середньому – 24%, за наявності некротичних форм – до 73%) більшість дослідників трактують ХІШМТ як надзвичайно актуальну проблему хірургії.

Слід зауважити, що повноцінне вирішення проблеми лікування ХІШМТ і, зокрема, прикладних питань її антибіотикотерапії значною мірою ускладнюється неоднозначністю класифікаційних підходів до цієї патології.

Доцільність об'єднання різних за локалізацією, клінічними проявами та варіантами перебігу інфекцій у групу ХІШМТ більшість дослідників пояснюють їх принциповою аналогічністю за низкою параметрів, важливих для вибору адекватного лікування, у тому числі для

призначення антибактеріальної терапії. Відповідно сучасні класифікаційні підходи передбачають методологічно обґрунтовану стратифікацію ХІШМТ за етіологічними чинниками, типом, характером і рівнем ураження тканин, клінічними проявами, поширенням, ускладненнями, ступенем генералізації чи тяжкості, кодами МКХ-10.

Однак більшість визнаних класифікацій ХІШМТ, особливо вітчизняних, мають надмірно академічний характер, часто – теоретизований рівень стратифікації патології, що негативно впливає на їх імплементацію в клінічну практику і суттєво зменшує їх значення для прийняття неупереджених рішень у питанні вибору раціональної лікувальної тактики.

Сьогодні лише декілька класифікацій ХІШМТ повною мірою відповідають вимогам практичної медицини в царині раціонального прийняття тактичних рішень.

Так, найпростіша, клінічно орієнтована класифікація ХІШМТ передбачає розподіл цієї патології на три тактично однотипні групи:

- 1) інфекції, які підлягають консервативному лікуванню (наприклад, еризипелоїд);
- 2) інфекції, які вимагають оперативного втручання (діабетична стопа);
- 3) важкі інфекції, які потребують ургентної хірургічної допомоги (некротичний фасціт).

Інша класифікація, поширена у США, передбачає стратифікацію ХІШМТ на неускладнені та ускладнені форми інфекції, останні з яких характеризуються ураженням глибоких шарів м'яких тканин, ризиком розвитку сепсису й імуносупресії і потребують великого за обсягом оперативного втручання.

У сучасній науковій літературі, присвяченій питанням лікування ХІШМТ, часто використовують класифікацію цієї патології за рівнем ураження м'яких тканин, запропоновану D. Ahrenholz (1991):

- I рівень – ураження власне шкіри (фурункул, лімфангоїт, бешиха, еризипелоїд);
- II рівень – ураження підшкірної клітковини (карбункул, абсцес, флегмона, гідраденіт);
- III рівень – ураження поверхневої фасції (некротичний фасціт);
- IV рівень – ураження м'язів і глибоких фасціальних структур (піоміозит,

інфекції м'язових футлярів, кlostридіальний міонекроз, некlostридіальний міонекроз).

Ще одна прагматична класифікація, запропонована Т. Файлом (2003), розподіляє ХІШМТ на три тактично однотипні групи:

- 1) первинні піодермії – найпоширеніші серед усіх інфекцій шкіри, здебільшого спричинені *S. aureus* і піогенними β-гемолітичними стрептококами (найчастіше групи А);
- 2) вторинні інфекції, які виникають на тлі супутніх захворювань (наприклад, пролежні, діабетична виразка стопи, післяопераційні інфекції);
- 3) некротизуючі інфекції (найтяжчі форми хірургічної ХІШМТ).

Наведені класифікації найчастіше формують методологічну основу сучасних публікацій, присвячених питанням лікування ХІШМТ.

Етіологічний спектр ХІШМТ досить різноманітний (табл. 1).

Як видно з таблиці, основними збудниками ХІШМТ є грампозитивні бактерії, у першу чергу золотистий стафілокок і стрептококи групи А (понад 50% усіх ХІШМТ). Інші мікроорганізми, такі як грамотрикативні та анаеробні бактерії, є типовими патогенами при некротизуючих, анаеробних і глибоких формах цієї патології, як правило, спричинених закритими травмами й укушеними ранами.

Слід зауважити, що одним із найстотніших чинників, який визначає видовий спектр патогенів при ХІШМТ, є локалізація інфекційного процесу. Імовірність спричинення ХІШМТ

кишковою флорою (*Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp.) збільшується у разі уражень, локалізованих у ділянці малої миски, промежини, нижньої частини живота і сідниць. Водночас існує певна залежність етіології інфекційного процесу від глибини ураження шкіри і м'яких тканин. Так, інфекції шкіри й підшкірної клітковини у більшості випадків спричиняються *S. aureus* і *S. pyogenes*, однак певну питому вагу мають і грамотрикативні бактерії (*P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*) та анаероби. Некротизуючі форми ХІШМТ (фасціти, целюліти та ін.) можуть викликатися *S. pyogenes*, асоціаціями грампозитивних і грамотрикативних аеробних та анаеробних мікроорганізмів (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*).

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів домінуючими збудниками ХІШМТ на тлі післяінфекційних ускладнень, яким властива схильність до генералізації та поглиблення імуносупресії, як правило, є грампозитивна флора (метицилінрезистентні штами).

Іншою проблемою, пов'язаною з етіологічним спектром ХІШМТ, є сучасна тенденція до різкого зростання резистентності штамів мікроорганізмів до більшості антибактеріальних середників, що зумовлює значні труднощі під час вибору адекватної стартової антибіотикотерапії як у госпітальних, так і в амбулаторних пацієнтів. Якщо раніше верифікація резистентних штамів мала казуїстичний характер, то сьогодні колонізація таких патогенів, як метицилінрезистентні стафілококи (MRSA), ванкомицинрезистентні ентєрококи (VRE), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, ентєробактерії, які продукують бета-лактамази широкого спектра дії (ESBL), спостерігається в половині випадків ХІШМТ. Домінантними серед резистентних етіологічних чинників є метицилінрезистентні штами стафілококів: на кінець 2000 р. штами MRSA верифікували у 30-50% випадків ХІШМТ у США, 45% – у Англії, 40% – в Італії і Греції, 60% – у Китаї і до 70% – у Японії. Серед причин зростання пропорції MRSA у структурі патогенів ХІШМТ більшість дослідників називають тривале стаціонарне лікування, інвазивні процедури, попередню антибіотикотерапію, цукровий діабет та інші імуносупресивні стани, хронічні рани тощо.

Мікроорганізми	США (1998-2004), %	Росія (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 <i>Streptococcus</i>	4,1	-
<i>Proteus mirabilis</i>	2,8	-
Коагулазонегативний <i>Staphylococcus</i>	2,8	-
<i>Serratia</i> spp.	2,1	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	13,1

Таблиця 2. Рекомендації щодо вибору антибіотиків, активних стосовно MRSA, відповідно до тяжкості захворювання (Ch. Eckmann et al., 2010)

Тяжкість перебігу захворювання	Характеристика	Перебування пацієнтів	Шлях введення	Антибіотики
Легкий	- обмежені локальні ознаки - немає системних ознак - не потребує хірургічного лікування - пацієнт стабільний	Поліклінічне	Всередину	ТМП/СМК±рифампіцин Кліндаміцин ^{1,2} Лінезолід ¹
Середньої тяжкості	- значні локальні ознаки - контрольовані системні ознаки - вимагає хірургічного лікування - пацієнт стабільний	Стаціонарне	Спочатку внутрішньовенно, потім перорально	Лінезолід ¹ Тигециклін ³ Даптоміцин Ванкомицин Лінезолід ¹ Кліндаміцин ^{1,2} ТМП/СМК±рифампіцин
Тяжкий	- масивні локальні та/або системні ознаки - вимагає хірургічного лікування - пацієнт нестабільний	РАВ, інтенсивна терапія	Спочатку внутрішньовенно, потім перорально	Лінезолід Даптоміцин (бактеріємія) Тигециклін (полімікробна інфекція) (ванкомицин) Лінезолід ¹ Кліндаміцин ^{1,2} ТМП/СМК±рифампіцин

Примітка: ¹ рекомендований у разі MRSA-інфекції; ² не показаний хворим з інфекцією діабетичної стопи; ³ у випадках чутливості до ТМП/СМК (триметоприму/сульфаметоксазолу), ванкомицин застосовують у разі непереносимості і/або неможливості застосування інших препаратів.

Слід зазначити, що ХІШМТ, викликаючи резистентними стафілококами, має тенденцію до генералізації (у тому числі бактеріємія, септичний шок), супроводжується пролонгацією стаціонарного лікування й незадовільними клінічними наслідками, що в кінцевому підсумку призводить до збільшення вартості лікування.

З огляду на вищевикладене метою цього огляду є аналіз сучасного стану антибіотикотерапії ХІШМТ, спричиненої насамперед резистентними штамми бактерій, з'ясування механізмів дії новітніх антибактеріальних засобів (зокрема оксазолідинів) і шляхів ефективної ерадикації збудників.

Як правило, антибактеріальна терапія ХІШМТ має бути емпіричною і враховувати два провідні чинники: сучасний етіологічний спектр ХІШМТ та дані локального моніторингу патогенів. Сьогодні у світі загальноприйнятою є концепція диференційованого підходу до вибору режиму антибактеріальної терапії відповідно до умов виникнення інфекції (табл. 2).

У рамках цієї концепції позалікарняні інфекції ефективно лікують антибактеріальними препаратами з вузьким спектром дії, нозокоміальні – лікарськими засобами широкого спектра дії, які впливають на всі ймовірні збудники з урахуванням резистентності мікроорганізмів. У зв'язку з поширенням метицилінрезистентних штамів стафілококів доцільно включати до протоколів лікування ХІШМТ препарати з вираженою активністю проти MRSA з урахуванням даних локального моніторингу – ванкомицину, лінезоліду, тигецикліну. Донедавна золотим стандартом терапії ХІШМТ, спричиненої золотистим стафілококом, були ванкоміцин і рифампіцин. Проте клінічно суттєва токсичність ванкомицину та відсутність обґрунтованих доказів щодо ерадикаційного ефекту рифампіцину призвели до того, що зазначені препарати було виключено з переліку засобів першої лінії боротьби з ХІШМТ. На противагу цьому в публікаціях, присвячених лікуванню ХІШМТ, упродовж останніх років чітко простежується тенденція до збільшення кількості досліджень ефективності препарату класу оксазолідинів лінезоліду в терапії ХІШМТ, стафілококової бактеріємії та інших загрозливих для життя інфекцій, спричинених грампозитивною флорою, у тому числі доведено ефективний вплив цього препарату на резистентну грампозитивну флору.

Лінезолід є першим представником нового класу синтетичних антимікробних засобів – оксазолідинів. Механізм його дії пов'язаний з інгібуванням синтезу білка в рибосомах бактеріальної клітини. На відміну від інших антибіотиків, які мають подібний вплив на синтез білка, лінезолід діє на ранніх етапах трансляції (незворотне зв'язування з 30S і 50S субодиниць рибосом),

унаслідок чого порушується процес утворення 70S-комплексу і формування пептидного ланцюга. Тому перехресної стійкості мікроорганізмів до лінезоліду не зареєстровано.

Лінезолід має високу активність щодо грампозитивних мікроорганізмів – стафілококів, ентерококів, пневмококів, стрептококів, анаеробних коків і клостридій. Грамнегативні аеробні мікроорганізми є природно стійкими до лінезоліду, за винятком *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella* spp., до яких спостерігається помірна активність препарату (МПК₉₀ 4 мкг/мл і вище). Лінезолід активний стосовно золотистого і коагулазонегативних стафілококів (МПК₉₀ 1-2 мкг/мл). Практичне значення має те, що цей препарат зберігає активність щодо MRSA, водночас його активність за показниками МПК не відрізняється стосовно чутливих і резистентних до метициліну штамів. Втім, упродовж останніх двох років почали з'являтися повідомлення про виділення штамів стафілококів, стійких до лінезоліду. Стабільна активність лінезоліду виявляється щодо *E. faecalis*, *E. faecium* та інших ентерококів (МПК₉₀ від 1 до 4 мкг/мл). Важливою характеристикою препарату є збереження його активності стосовно стійких до ванкомицину штамів ентерококів за різних фенотипів стійкості до глікопептидів (Van A і Van B). Лінезолід має подібну до ванкомицину активність щодо грампозитивних анаеробів – *Clostridium perfringens*, *C. difficile* і пептострептококів. На відміну від ванкомицину лінезолід впливає на грамнегативні анаеробні бактерії, такі як *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp.

Слід наголосити на низькій інтенсивності суттєвих характеристик препарату: після прийому всередину лінезолід швидко й інтенсивно всмоктується з шлунково-кишкового тракту, максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 2 год, абсолютна біодоступність становить 100%, що дозволяє проводити секвенційну терапію; проникність у тканини не залежить від порушення тканинного кровопостачання, що дає змогу з високою ефективністю застосовувати цей антибіотик у пацієнтів з порушеннями периферійного кровообігу (діабетична стопа, облітеруючий атеросклероз).

Основні фармакокінетичні властивості лінезоліду наведено в таблиці 3.

З огляду на наведені властивості лінезоліду сьогодні більшість дослідників рекомендують розглядати цей препарат як стандарт лікування ХІШМТ, при цьому його клінічна та бактеріологічна активність порівнюється з такою ванкомицину. Результати співставлення клінічної та бактеріологічної ефективності лінезоліду й ванкомицину наведено в таблиці 4.

Так, J. Weight і співавт. (2005) порівняли клінічну ефективність лінезоліду й ванкомицину в лікуванні ускладненої

Таблиця 4. Клінічна та бактеріологічна ефективність лінезоліду й ванкомицину у пацієнтів із ХІШМТ

Дослідження	Популяція пацієнтів	Режими лікування		Результати лікування	
		Лінезолід	Ванкоміцин	Клінічні: лінезолід/ванкоміцин, %	Бактеріологічні: лінезолід/ванкоміцин, %
Wilcox et al. (2009)	739	Внутрішньовенно 600 мг × 2 рази, потім всередину 600 мг × 2 рази	Внутрішньовенно 1 г × 2 рази, потім оксацилін або диклоксацилін (у разі MSSA)	78/78	88/88 MRSA 85/87
Lin et al. (2008)	144	Внутрішньовенно 600 мг × 2 рази	≤60 років: внутрішньовенно 1 г × 2 рази; >60 років: внутрішньовенно 0,75 г × 2 рази	91/79	79/62 MRSA 89/60
Weigelt et al. (2005)	1200	Внутрішньовенно 600 мг × 2 рази, потім всередину 600 мг × 2 рази	Внутрішньовенно 1 г × 2 рази, потім напісінтетичні пеніциліни (у разі MSSA)	94/90	95/90 MRSA 89/67
Sharpe et al. (2005)	30	Внутрішньовенно 600 мг × 2 рази	Внутрішньовенно 1 г × 2 рази	70/60	97/77
Sirvent (2010)	53	Внутрішньовенно 600 мг × 2 рази	Внутрішньовенно 1 г × 2 рази	74,1/61,5	66,7/23,1
Kaplan et al. (2003)	321	Внутрішньовенно 10 мг/кг × 3 рази, потім всередину 10 мг/кг × 3 рази	Внутрішньовенно 10-15 мг/кг кожні 6-24 год, потім відповідний антибіотик (переважно кліндаміцин)	93/90	88/87 MRSA 88/90
Stevens et al. (2002)	480	Внутрішньовенно 600 мг × 2 рази, потім всередину 600 мг × 2 рази	Внутрішньовенно 1 г × 2 рази	79/73	59/63 MRSA 59/63

інфекції м'яких тканин у 1200 пацієнтів і довели, що вона була вищою в групі хворих, які отримували лінезолід (94 vs 90%). У випадках інфекцій, спричинених метицилінрезистентною флорою, різниця результатів була суттєвішою і становила відповідно 89 проти 67% у групі пацієнтів, яким вводили ванкоміцин. За даними M. Wilcox і співавт. (2009), під час лікування 739 хворих з ускладненою ХІШМТ і бактеріємією було констатовано, що клінічна (78 vs 78%) і мікробіологічна (88 vs 88%) активність лінезоліду не відрізнялася від такої ванкомицину, хоча й була несуттєво меншою за наявності MRSA-інфекції (85 vs 87%). У проспективному обсерваційному неконтрольованому дослідженні J.-M. Sirvent і співавт. (2010) за участі 53 критичних пацієнтів із грампозитивною інфекцією встановлено, що у групі, яка отримувала лінезолід (n=27), клінічна та бактеріологічна ефективність останнього становила відповідно 74,1 і 66,7%, а у групі ванкомицину (n=26), показники були нижчими (61,5 і 23,1% відповідно). Науковими працями I.M. Дизенгофа (2009) і Н.Н. Хачатрян (2009, 2011) доведено високу ефективність застосування лінезоліду у ВІЛ-інфікованих осіб з ХІШМТ. Автори відзначили, що у групі пацієнтів, які отримували лінезолід, швидше відбувалася нормалізація температури тіла, очищення ран, хворі не потребували зміни режиму антибактеріальної терапії, не було летальних наслідків, ліжко-день виявився коротшим, ніж у групі порівняння. Слід зазначити, що пацієнти, яких лікували лінезолідом, мали III-IV стадію ВІЛ-інфекції.

Ускладнені форми ХІШМТ (діабетична стопа, некротизуючий фасциїт) часто супроводжуються ураженням кісток і суглобів. Наукові дослідження щодо застосування лінезоліду у наведеної категорії пацієнтів довели високу ефективність препарату, зокрема у лікуванні остеомієліту вона становить близько 80%. У якості моно- і комбінованої терапії лінезолід успішно використовують у травматології, нейрохірургії й офтальмології.

Загалом лінезолід за ефективністю стосовно грампозитивної інфекції не

поступається ванкомицину, однак має перевагу під час лікування інфекцій, спричинених резистентними штамми бактерій, а у разі ускладнених форм ХІШМТ (некротизуючі фасциїти) суттєво зменшує кількість ампутацій і летальних наслідків. Не менш важливим є економічний аспект: препарат Лінозолід корпоративної «Артеріум» має кращі показники за фінансовими витратами впродовж усього курсу лікування.

Наостанок доцільно згадати про побічні ефекти, які можуть виникати на тлі застосування лінезоліду у хворих на ХІШМТ. Згідно з даними метааналізу порівняльних досліджень лінезоліду з ванкомицином під час лікування лінезолідом переважно реєструвалися побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, тромбоцитопенія (1,7-3,5%), на тлі використання ванкомицину – висипи, алергічні реакції, нефротоксичність (0,9-2,5%) і анемія (1,0-6,9%).

Висновки

1. Лікування ХІШМТ становить серйозну проблему сучасної медицини, що зумовлено глобальним зростанням резистентності грампозитивної флори до традиційних антибіотиків, зокрема MRSA.

2. У контексті сучасних епідеміологічних та етіологічних особливостей ХІШМТ до протоколів її лікування доцільно включати препарати з вираженою активністю проти MRSA з урахуванням даних локального моніторингу – лінезоліду, ванкомицину, тигецикліну.

3. Лінезолід характеризується високою активністю стосовно штамів, стійких до ванкомицину, можливістю проведення секвенційної терапії (внутрішньовенно і всередину), кращими фармакокінетичними властивостями, низьким відсотком побічних реакцій.

4. Обґрунтованим є застосування лінезоліду як стартової емпіричної монотерапії ХІШМТ у ВІЛ-інфікованих осіб.

5. Фармакоеконічний ефект секвенційної терапії Лінозолідом дозволяє рекомендувати цей препарат для широкого застосування у хворих на ХІШМТ.

Список літератури знаходиться в редакції.



Таблиця 3. Фармакокінетичні характеристики лінезоліду						
Режим дозування лінезоліду	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/хв
Розчин для інфузій 600 мг 1 раз на добу	12,9 (1,6)	-	0,5 (0,1)	80,2 (33,3)	4,4 (2,4)	138 (39)
600 мг 2 рази на добу	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 на добу	12,7 (3,96)	-	1,28 (0,66)	91,4 (39,3)	4,26 (1,65)	127 (48)
600 мг 2 рази на добу	21,2 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138 (42,1)	5,4 (2,06)	80 (29)
Суспензія для прийому всередину 600 мг 1 раз на добу	11,0 (4,37)	-	0,97 (0,88)	80,8 (35,1)	4,6 (1,71)	141 (45)

Примітка: C_{max} – максимальна концентрація в плазмі; SD – стандартне відхилення; T_{max} – час до досягнення C_{max}; AUC – площа під кривою «концентрація-час»; T_{1/2} – період напіввиведення; Cl – системний кліренс; C_{min} – мінімальна концентрація.