

ВПЕТУХОВА И. Н., ДМИТРИЕВА Н. В.
PETUKHOVA I. N., DMITRIEVA N. V.

Что нового в лечении инфекций мягких тканей и раневых инфекций? Роль биопленок

Цитирование: Петухова И. Н., Дмитриева Н. В. Что нового в лечении инфекций мягких тканей и раневых инфекций? Роль биопленок // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. С. – 35–38.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-35-38

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) – разнородная группа инфекций, включающая хирургические раневые инфекции [РИ]. Одним из наиболее частых возбудителей является золотистый стафилококк и его резистентный вариант – MRSA. Спектр возбудителей, вызывающих раневые инфекции значительно шире. Представлены собственные данные по этиологии поверхностных РИ у онкологических больных и даны рекомендации по их лечению. Рассматриваются препараты, обладающие активностью в отношении биопленочных инфекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

инфекции кожи и мягких тканей, раневые инфекции, золотистые стафилококки, MRSA, биопленки

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Петухова Ирина Николаевна – д.м.н., в.н.с. лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ, e-mail: irinapet@list.ru

Дмитриева Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, рук. лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) – разнородная группа заболеваний, начиная от фурункула и паронихии, вплоть до некротических инфекций (некротический целлюлит, фасциит, пиомиозит, мионекроз). В эту же группу относятся раневые инфекции [РИ]. По экспертным оценкам ежегодно в России ИКМТ диагностируются примерно у 700 тысяч пациентов. ИКМТ являются частой причиной госпитализации пациентов. Так, в США ИКМТ являются причиной 330 000 госпитализаций в год. Неудача первоначального лечения ИКМТ сопровождается 3-кратным увеличением смертности, увеличением длительности госпитализации в среднем на 5,4 дней и стоимости лечения пациента на 5285 долларов США (в ценах 2003 года) [3, 6].

По данным исследования SENTRY (1998–2004 г.) наиболее частым возбудителем ИКМТ являлся золотистый стафилококк (37,5%). Прочие возбудители включали: *Pseudomonas aeruginosa* (12,0%), *Escherichia coli* (10,8%), *Enterococcus* spp. (6,1%), *Enterobacter* spp. (5,3%), коагулазо-негативные стафилококки (5,1%), бета-гемолитические стрептококки (4,7%), *Klebsiella* spp. (4,4%), *Proteus mirabilis* (3,1%), *Acinetobacter* spp. (1,5%), прочие (9,5%). Для абсцессов и флегмон мягких тканей характерны полимикробные инфекции. Также полимикробная аэробно-анаэробная микрофлора микрофлора (*Staphylococcus aureus*, стрептококки, энтеробактерии, анаэробы) выделяется при синдроме диабетической стопы, тро-

фических язвах, пролежни и др., причем у пациентов, ранее получавших антибиотикотерапию (АБТ) нередко выделяются синегнойные палочки и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии [9].

При РИ спектр возбудителей тот же, однако частота выделения тех или иных микроорганизмов может значительно отличаться от такового при внебольничных инфекциях.

Однако, золотистые стафилококки по-прежнему является доминирующим возбудителем. Особое значение приобретают метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA), которые нечувствительны ко всем бета-лактамам антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины и др). Данные возбудители характеризуются повышенным риском неэффективности лечения, высокой летальностью и требуют больших затрат на лечение.

Помимо бета-лактамов, MRSA нередко характеризуются устойчивостью к другим классам антибактериальных препаратов (аминогликозидам, макролидам, линкозамидам, фторхинолонам), т.е. являются мультирезистентными микроорганизмами. Изначально MRSA регистрировались у пациентов в стационарах, и эти штаммы называют «госпитальными» (англ. – hospital-acquired) MRSA (или HA-MRSA). Позднее штаммы MRSA стали регистрироваться и в амбулаторной практике, и их называли «внебольничными» (англ. – community-acquired) MRSA (CA-MRSA). Как и HA-MRSA, они резистент-

ны к бета-лактамам антибиотикам, но в отличие от них, как правило, чувствительны к фторхинолонам, линкозамидам, тетрациклином. CA-MRSA нередко продуцируют токсин – лейкоцидин Пантон-Валентайна, который значительно утяжеляет состояние больного.

По данным от 2010 г. в России регистрировалось не более 3% CA-MRSA. К группе риска инфекций, вызванных CA-MRSA относятся дети моложе 2 лет, спортсмены (занимающиеся контактными видами спорта), военнослужащие, заключенные, обитатели домов престарелых, внутривенные наркоманы, ветеринары, работники свиноферм, лица, в течение года, употреблявшие хинолоны или макролиды и лица, имевшие колонизацию CA-MRSA или вызванную данным микроорганизмом инфекцию в анамнезе.

Инфицированию способствуют прямой контакт кожи (с кожей), неопрятность, нарушение целостности кожи, контаминация объектов окружающей среды и скученность людей. Назальная колонизация CA-MRSA встречается редко [8].

Инфицирование CA-MRSA может быть связано с предшествующей терапией. Относительный риск инфекции CA-MRSA возрастает в зависимости от числа предшествующих курсов АБТ в течение последнего года. Если пациент перенес 1 курс АБТ, то риск CA-MRSA инфекции возрастает в 1,57 раза (доверительный интервал [ДИ] – 1,36–1,8), 2–3 курса – в 2,46 раз (ДИ 2,15–2,83), 4 курса АБТ – в 6,24 раза (ДИ 5,43–7,17). Применение хинолонов увеличивает риск инфицирования CA-MRSA в 3,37 раза (ДИ 2,80–4,09), макролидов – в 2,5 раза (ДИ 2,14–2,91), а применение антибиотиков в течение последнего месяца – в 2,4 раза (ДИ 1,4–4,3) [1].

При доказанной стрептококковой этиологии ИКМТ и при инфекциях, вызванных метициллин-чувствительными штаммами золотистого стафилококка (MSSA) рекомендуются препараты пенициллинового ряда (например, амоксициллин-клавуланат, ампициллин-сульбактам), а при аллергии на пенициллины – клиндамицин.

При отсутствии эффекта от первоначального лечения, что может в частности свидетельствовать об инфекции, вызванной CA-MRSA, рекомендуются триметоприм/сульфаметоксазол (бисептол), доксициклин, клиндамицин, фузидиевая кислота. При тяжелых инфекциях, вызванных CA-MRSA – комбинация линезолида и клиндамицина.

Клиндамицин снижает продукцию TSST-1 (токсина синдрома токсического шока). Кроме того, и клиндамицин, и линезолид заметно подавляют продукцию лейкоцидина Пантон-Валентайна.

Ожоговые и раневые инфекции (РИ) относятся к вторичным ИКМТ и характеризуются выделением нозокомиальной (госпитальной), мультирезистентной микрофлоры. РИ занимают третье место среди инфекций у послеоперационных больных после пневмоний и уроинфекций. РИ более чем на неделю увеличивают длительность пребывания в стационаре, а стоимость лечения возрастает более чем на \$3000 [8].

Доля MRSA штаммов среди *S.aureus*, вызывающих РИ, в последние годы увеличилась и в среднем составляет 65% (от 5 до 90%). Проблема MRSA-инфекций наиболее актуальна для отделений травматологии, ожоговой травмы, гнойной хирургии [1, 3].

Тем не менее в различных стационарах и даже в различных подразделениях стационара частота выделения и спектр возбудителей могут быть различны. Таксономическая структура возбудителей поверхностных РИ в онкологической клинике представлена в таблице 1.

Таблица 1. Частота выделения и спектр возбудителей поверхностных РИ в РОНЦ им.Н.Н.Блохина в 2013–2014 гг.

Микроорганизм	Частота выделения (%)	Доля резистентных штаммов (%)
Грамположительные возбудители		
<i>S.aureus</i>	15,0%	MRSA – 18%
Коагулазо-негативные стафилококки (КНС)	22,5%	MR-KHC – 54%
<i>Streptococcus</i> spp.	1,6%	-
<i>Enterococcus</i> spp.	15,0%	VRE – 0,2%
Грамотрицательные возбудители		
<i>Escherichia coli</i>	8,6%	ESBL(БЛРС) – 35%, Car-R – 0%
<i>Enterobacter</i> spp.	4,6%	ESBL(БЛРС) – 50%, Car-R – 0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13,4%	ESBL (БЛРС) – 90%, Car-R – 0,5%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,7%	Car-R – 81%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10,2%	Car-R – 9%
Прочие	5,4%	-

Примечание – MRSA – метициллин-резистентные золотистые стафилококки, MR-KHC – метициллин-резистентные коагулазо-негативные стафилококки, VRE – ванкомицин-резистентные энтерококки, ESBL(БЛРС) – продуценты бета-лактамаз расширенного спектра действия, Car-R – штаммы, резистентные к карбапенемам. Среди «прочих» был выделен 1 штамм *Streptococcus pyogenes*, 2 штамма *Candida albicans*.

Как видно из данной таблицы, частота выделения золотистых стафилококков из ран у онкологических больных достаточно умеренна (15%), как и частота выделения MRSA (18%). Однако при сравнении частоты их выделения в зависимости от подразделений, даже при сходном характере оперативных вмешательств, выявлялись существенные различия их числа между подразделениями, и количество выделенных штаммов MRSA колебалось от 0% до 38% (неопубликованные данные, 2013 г.).

На примере пациентов с бактериемией была показана связь выделения госпитальных штаммов MRSA (HA-MRSA) с предшествующей АБТ. Так, в когортном исследовании у пациентов частота инфекций, вызванных HA-MRSA, возрастала в 3,0 раза после предшествующей АБТ в течение 60 дней (ДИ 4,8–17,9), в 2,5 раза – у больных с изъязвленными пролежнями (ДИ 1,2–4,9), в 3 раза – при начале заболевания в стационаре (ДИ 1,9–4,9), в 2,5 раза – при госпитализации в течение 6 месяцев, предшествующих началу данного эпизода инфекции (ДИ 1,5–3,8) [1].

Лечение РИ, вызванных метициллин-чувствительными *S.aureus*, не отличается от такового при внегоспитальных ИКМТ. При этом используются амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефалоспорины 1–2 поколений (цефазолин, цефуроксим).

Стандартом лечения инфекций, вызванных MRSA и MR-KHC, в течение многих лет был ванкомицин. Он не потерял своего значения и в наше время [10].

Тем не менее, существуют ситуации, когда необходима альтернативная терапия MRSA. Это – аллергия на ванкомицин

или развитие непереносимых побочных эффектов, временное обнаружение ванкомицин-резистентных микроорганизмов (ванкомицин-резистентных золотистых стафилококков и штаммов с промежуточной чувствительностью к ванкомицину [VRSA, VISA], ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) и отсутствие клинического эффекта.

Снижение чувствительности к ванкомицину связано с усилением синтеза пептидогликана, уменьшением образования поперечных сшивок, утолщением клеточной стенки, в результате чего препарат не достигает мишени своего действия [2]. Появление VISA, VRSA связано с приобретением стафилококками гена *van A*, который является оригинальным геном энтерококков. Причем, инфекции, вызванные VRSA, регистрируются, начиная с 2002 года [4].

В исследовании активности ванкомицина в отношении стафилококков, выделенных у онкологических больных, были выявлены случаи клинической неэффективности у больных с МИК (минимальной ингибирующей концентрацией), равной 1–2 мкг/мл, которые обычно интерпретируются как чувствительные штаммы микроорганизмов. Кроме того, недавний мета-анализ показал более высокую смертность при инфекциях *S.aureus* при МИК ванкомицина $\geq 1,5$ мкг/мл. Данное явление было названо «MIC creep», т.е. сползание МИК, сдвиг резистентности в сторону меньших значений МИК. В подобных случаях, если МИК > 1 мкг/л рекомендуется использовать альтернативные препараты [11].

Линезолид – первый препарат, являвшийся альтернативой гликопептидам, в частности, ванкомицину. В рандомизированных клинических исследованиях при ИКМТ эффективность линезолида при MRSA превосходила таковую ванкомицина ($p < 0,0001$), а действие линезолида в отношении анаэробных микроорганизмов позволяет его более эффективно использовать при лечении крупных кожных абсцессов ($p = 0,026$). Еще одним преимуществом линезолида является наличие двух лекарственных форм – внутривенной и пероральной, что с учетом хорошей биодоступности препарата позволяет осуществить ранний переход с парентерального на пероральное лечение.

В то же время отсутствие внутривенного доступа у стационарного больного само по себе не может быть обоснованием для начала перорального приема препарата, нужно серьезное обоснование, почему не может быть применен ванкомицин или другой парентеральный антибиотик с анти-грам(+) активностью.

Относительно новый препарат тигециклин, благодаря широкому спектру действия в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, так же эффективен в отношении осложненных ИКМТ (оИКМТ), как и комбинация ванкомицина и азтреонама.

Еще один препарат – даптомицин – также используется в лечении ИКМТ, вызванных грамположительными возбудителями, включая MRSA. При этом МИК даптомицина коррелирует с МИК ванкомицина. Есть данные, что *S.aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину обладают пониженной чувствительностью к даптомицину, поэтому при выделении штамма, у которого МИК ванкомицина > 1 мкг/мл, необходимо как можно раньше переходить на даптомицин.

Есть также данные, что одобренная доза даптомицина (6 мг/кг) может характеризоваться развитием резистентности. Возможно, следует начинать с более высоких доз даптомицина (когда инокулом микроорганизмов в очаге является наивысшим), а затем снижать ее при возникновении токсичности,

либо при возникновении клинического улучшения, принимая во внимание концентрационно-зависимое бактерицидное действие препарата.

Еще одним новым препаратом, обладающим анти-MRSA активностью является цефалоспорин поколения – цефтаролин, который вводится в виде пролекарства – цефтаролина фосамила.

Препарат обладает широким спектром антибактериальной активности, направленным как на грамположительных возбудителей оИКМТ (включая MRSA), так и грамотрицательных (энтеробактерий). При этом клиническая эффективность препарата была сравнима с таковой комбинации ванкомицина и азтреонама и превышала 90% для всех входящих в спектр действия препарата возбудителей, независимо от типа оИКМТ [5].

Собственные исследования чувствительности *S.aureus* к цефтаролину *in vitro* продемонстрировали 100% эффективность препарата в отношении метициллин-чувствительных золотистых стафилококков (MSSA), а также MRSA (неопубликованные данные, 2014 г.).

При выделении из поверхностных ран энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. и др.) важнейшее значение также имеет наличие или отсутствие резистентности к цефалоспорином III поколения и карбапенемам. Отсутствие чувствительности *in vitro* к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтазидим) является косвенным признаком продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Практически важно, чтобы при выявлении *in vitro* устойчивости хотя бы к одному цефалоспорином III поколения штамм интерпретировался как устойчивый ко всем цефалоспорином III поколения. В этом случае препаратами выбора являются антибиотики из группы карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем). Если продукции БЛРС не выявлено, при инфекциях, вызванных энтеробактериями, могут назначаться цефалоспорины II–IV поколений, ингибитор-защищенные пенициллины, фторхинолоны и др. согласно антибиотикограмме. При лечении РИ, вызванных синегнойной палочкой, также следует учитывать, является ли данный микроорганизм резистентным. В отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, не обладающих мультирезистентностью, могут быть использованы антисинегнойные пенициллины (пиперациллин/тазобактам и др.), антисинегнойные цефалоспорины (цефтазидим, цефепим) и карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем), аминогликозиды (амикацин, тобрамицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), колистин, в зависимости от антибиотикограммы. При лечении синегнойных инфекций рекомендуется использовать максимальные суточные и разовые дозировки антибиотиков.

В настоящее время в РОНЦ стали выделяться штаммы синегнойной палочки, чувствительной ко всем антисинегнойным антибиотикам, кроме карбапенемов, что связано с высокой селективной нагрузкой из-за широкого применения данной группы препаратов.

При выделении мультирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* необходимо, помимо использования максимальных дозировок (цефтазидим 6г/сут, цефепим – 6г/сут, имипенем – 3г/сут, меропенем 3–6г/сут, дорипенем 3г/сут), осуществлять продленные (или суточные) инфузии препаратов, а также использовать 2-х, 3-х компонентные комбинации антисинегнойных препаратов.

При инфекциях, вызванных мультирезистентными *Acinetobacter baumannii*, также могут быть рекомендованы 2-х–3-х-компо-

нентные комбинации карбапенемов с сульбактам-содержащими препаратами (ампициллин/сульбактам, цефоперазон-сульбактам), колистином, тигециклином.

Аналогичные комбинации карбапенемов с тигециклином и/или колистином должны использоваться при лечении инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, в частности карбапенем-резистентными *Klebsiella pneumoniae* (KPC). При этом *in vitro* данные свидетельствующие о резистентности к карбапенемам не должны служить основанием для их отмены, так как комбинации препаратов на основе карбапенемов эффективнее применения антибиотиков в монотерапии.

В последние годы значительное внимание уделяется вопросу образования биопленок и возможности проникновения в них антибиотиков. Доказано, что биопленки образуются при перипротезных инфекциях, хроническом остеомиелите, хронических РИ и многих других инфекциях.

Основой биопленки является гликокаликс, включающий альгинат, гепарин и другие компоненты, не позволяющий большинству антибиотиков проникать внутрь биопленки. Известно, что в биопленки проникает даптомицин. Его *in vitro* активность в отношении биопленок MRSA выше таковой ванкомицина и линеволида [12].

В ряде исследований приведены данные о проникновении в биопленки препарата из группы макролидов – кларитро-

мицина. Показано, что добавление кларитромицина к другим препаратам (фторхинолонам [офлоксацину, левофлоксацину], гликопептидам [ванкомицину], аминогликозидам [гентамицину, тобрамицину], цефалоспорином [цефазолину, цефуроксиму, цефтазидиму] и карбапенемам [имипенему]) увеличивало их эффективность в отношении стафилококковых (*S.aureus*) биопленок на титановых поверхностях медицинских устройств. Это особенно важно сейчас, когда все большее применение находят различные протезы и металлические сетки.

Несмотря на отсутствие антимикробного действия кларитромицина на MRSA, его комбинация с ванкомицином была значительно эффективнее монотерапии ванкомицином благодаря почти полному элиминированию гликокаликса под действием кларитромицина [7].

К сожалению, не удалось подтвердить подобной кларитромицину активности у другого макролида – жозамицина. Причины этого до конца не ясны.

В заключение следует отметить, что при выборе АБТ необходимо руководствоваться данными микробиологического мониторинга в клинике и у конкретного больного, современной литературой по вопросам антимикробной терапии. Существенную пользу в разработке стратегии и тактики и лечения пациентов может принести мультидисциплинарный подход с обсуждением больного при участии клинических фармакологов и клинических микробиологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никулин А. А., Дехнич А. В. Обзор рекомендаций Британского Общества по антимикробной химиотерапии (BSAC) по диагностике и лечению инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA) во внебольничных условиях. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010, т. 12, 1:4–22.

Nikulina AA, Dekhnitsch AV. Overview of the British Guidelines on the Management of CA-MRSA infections, 2010, Clin Microbiol Antimicrob Chemother Vol 12, N1: 4–22 [rus].
2. Сидоренко С. В. Резистентные стафилококки: проблемы антибиотикотерапии. Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 32–36.

Sidorenko SV, Resistant staphylococci: challenge to antimicrobial therapy, 2008, Consilium Medicum, Vol 10, N1, 32–36.
3. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под редакцией академика РАН и РАМН В. С. Савельева. 2009 г. – 89с (Skin and skin-structure surgical infections. Russian National Recommendations. Ed by academician Savelyev VS, 2009, 89 pp.).
4. Arias C. A., Murray B. E. Antibiotic-resistant bugs in the 21-st century. A clinical super-challenge. N Engl J Med., 2009, № 5, Vol.360: 439–443.
5. Corey G R., Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Bakuli KT, Witherell GW, Critchley I, Das AF, Thye D. Integrated analysis of CANVAS1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. Clin. Infect. Dis. 2010: 51:641–650.
6. Edelsberg J, Berger A, Weber DJ, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2008; 29: 160–169.
7. Masato Sano, T Hirose, M Nishimura, S Takanashi, M Matsukawa, T Tsukamoto. Inhibitory action on glycocalyx produced by MRSA. J Infect Chemother 1999; 5: 10–15.
8. Miller LG, Diep BA. Clinical practice: colonization, fomites, and virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Clin Infect Dis. 2008; 46: 752–760.
9. Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57:7–13.
10. Pan A, Cauda R, Concia E, Esposito S, Squanga G, Stefani S, Nicasti E, Lauria FN, Carosi G, Moroni M, Ippolito G. Consensus document on controversial issues in the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Int J Infect Dis 2010, Suppl 4: 539–553.
11. Rolston KVI, Kapadia M, Tarrand J, Coyle E, Prince RA. Spectrum of gram-positive bacteraemia and *in vitro* activities of daptomycin, linezolid and vancomycin against organisms isolated from cancer patients. Intern J Antimicrob Agents 2013, 41: 516–520.
12. Rybak M. J. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. Clin Microbiol Infect 2006; 12, Suppl.1: 24–32.