

УДК 616.718-002.44:615.281

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

¹Глухов А.А., ²Аралова М.В., ²Денисова О.И.

¹ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, e-mail: antonostroushko@yandex.ru;

²БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, e-mail: Mashaaralova@mail.ru

Нарушение трофики кожи снижает ее барьерную функцию, в результате незначительное инфицирование приводит к быстрому распространению инфекции с развитием гнойно-некротических осложнений. На этом фоне площадь и глубина язвы увеличиваются, раневое отделяемое приобретает гнойный характер, развивается системная воспалительная реакция. Практически у всех пациентов с длительно существующими трофическими язвами имеет место перифокальный дерматит, пиодермия, экзема, иногда развивается рожистое воспаление. При проникновении стафилококковой инфекции глубоко в кожу развивается диффузная пиодермия, сопровождающаяся появлением гнойных фолликулов, импетиго и эрозий. Вторичное микробное поражение окружающей кожи приводит к увеличению размеров язвы и является показанием к применению антибиотиков. Проанализированы данные микробиологических исследований: определены видовой состав и динамика спектра микроорганизмов, выделенных из раневого отделяемого хронических ран, в том числе и трофических язв нижних конечностей, изучена чувствительность к антибиотикам выделенных штаммов микроорганизмов. На основании данных различных авторов, национальных рекомендаций по антибиотикотерапии приведены возможные схемы антибактериальной терапии в отношении различных микроорганизмов с учетом тяжести состояния и степени риска резистентных возбудителей.

Ключевые слова: трофические язвы, микроорганизмы, антибактериальная терапия

FEATURES OF APPLICATION OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN PATIENTS WITH TROPHIC ULCERS OF THE LOWER EXTREMITIES

¹Gluhov A.A., ²Aralova M.V., ²Denisova O.I.

¹Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: antonostroushko@yandex.ru;

²Voronezh State Regional Clinical Hospital, Voronezh, e-mail: Mashaaralova@mail.ru

Violation of trophism of the skin reduces its barrier function, due to a minor infection leads to rapid spread of infection with the development of purulent-necrotic complications. Against this background, the size and depth of ulcers increasing wound discharge becomes purulent in character, develops a systemic inflammatory response. Almost all patients with long-existing trophic ulcers is perifocal dermatitis, pyoderma, eczema, sometimes developing erysipelas. When the penetration of staph infection deep into the skin develops a diffuse pyoderma, accompanied by the appearance of purulent follicles and impetigo erosions. Secondary microbial lesions of the surrounding skin leads to an increase in the size of the ulcer and is an indication for use of antibiotics. We analyzed data microbiological studies: species composition and dynamics of the spectrum of microorganisms isolated from the wound chronic wounds, including venous ulcers of the lower limbs, we studied the antibiotic susceptibility of the isolated strains of microorganisms. Based on the data of various authors, national recommendations on antibiotic therapy are the possible schemes of antibacterial therapy against a variety of microorganisms based on the severity of the condition and the risk of resistant pathogens.

Keywords: trophic ulcers, microorganisms, antibacterial therapy

Трофические язвы являются частым осложнением различных заболеваний. В основе патогенеза язвенного дефекта лежит глубокое нарушение трофики тканей кожных покровов, приводящее к образованию зоны некроза с перифокальным воспалением, отеком, нарушением микроциркуляции и иннервации [1].

В связи с множественными патологическими изменениями лечение трофических язв представляет собой сложную задачу, включающую в первую очередь коррекцию основного заболевания и комплексное воздействие на дефект кожи [2]. Часто у лечащих врачей возникает закономерный вопрос: «Показана ли больным с трофиче-

скими язвами антибактериальная терапия?». Убедительных данных об участии патогенных микроорганизмов в формировании или рецидивах трофических язв нет, и сроки заживления язв при назначении антибиотиков не уменьшаются [1,4]. Однако при прогрессировании трофических расстройств кожи нарушаются нормальные симбиотические отношения с сапрофитной микрофлорой кожных покровов, снижается местная колонизационная резистентность – «местный иммунитет», что приводит к развитию локальной, а иногда и системной воспалительной реакции [1].

Кожа является средой обитания различных микроорганизмов. Она представ-

лена коагулазонегативными стафилококками (эпидермальным, сапрофитическим), липофильными и нелипофильными коринобактериями, анаэробными пропионобактериями. Реже встречаются коагулазопозитивные стафилококки (золотистый стафилококк), грамотрицательные бактерии (энтеробактерии). При сохраненной структуре и функции кожи нормальная микрофлора не проявляет патологического воздействия. С нарушением трофики кожи снижается ее барьерная функция и меняется микропейзаж, что ведет к гнойно-некротическим осложнениям [6,10].

У больных с нарушением венозного или артериального кровотока, на фоне отека и выраженных метаболических нарушений, образованию язвы может предшествовать механическое повреждение кожного покрова: укус насекомых, расчесы, трещины, царапины, бытовые и производственные травмы. Механические травмы при этом являются лишь пусковым моментом, с последующим развитием воспалительной реакции мягких тканей. В условиях венозного и лимфатического стоаза незначительное инфицирование приводит к быстрому распространению инфекции с развитием острого индуративного целлюлита. На этом фоне площадь и глубина язвы увеличиваются, раневое отделяемое приобретает гнойный характер. Нередко отмечаются симптомы гнойно-резорбтивной лихорадки (гипертермия, лейкоцитоз, рост СОЭ и др.), свидетельствующие о наличии системной воспалительной реакции. В результате бактериальной агрессии расширяется площадь некробиотического процесса, развивается фиброз кожи и подкожной клетчатки, еще более ухудшаются лимфатический отток и микроциркуляция [1,6,10].

Антибактериальная терапия в комплексном лечении трофических язв показана при системной и/или выраженной местной воспалительной реакции. Практически у всех пациентов с длительно существующими трофическими язвами вследствие раздражения кожи обильным раневым отделяемым и различными мазевыми повязками имеет место перифокальный дерматит, пиодермия, экзема, иногда развивается рожистое воспаление. При проникновении стафилококковой инфекции глубоко в кожу развивается диффузная пиодермия, сопровождающаяся появлением гнойных фолликулов, импетиго и эрозий. Вторичное микробное поражение окружающей кожи приводит к увеличению размеров язвы и является показанием к применению антибиотиков. Обычно назначаются пенициллины, фторхинолоны, цефалоспорины и дополнительно – препараты имидазолового ряда (метронидазол).

Местно используют антибактериальные мази [1,10,12]. Стандартная длительность антибактериальной терапии при венозных трофических язвах составляет 7-10 дней.

В амбулаторных условиях, как правило, не производятся микробиологические исследования раневого отделяемого трофических язв, тогда как от вида микроорганизма-возбудителя зависит характер раневого процесса и выбор антибактериальной терапии.

Возбудителями большего числа гнойно-септических заболеваний по-прежнему являются стафилококки. Обычно они чувствительны к бета-лактамам антибиотикам, макролидам, рифампицину, котримоксазолу, фузидину, фосфомицину, клиндамицину. Некоторые штаммы стафилококков несут ген резистентности к бета-лактамам [16]. Маркером данного типа резистентности является резистентность к оксациллину. По данным многоцентрового исследования CERBERUS, в котором исследовались метициллинрезистентные стафилококки в 36 крупных городах России, удельный вес золотистого стафилококка резистентного к оксациллину (метициллину) варьировал от 13 до 75%. Уровень метициллинрезистентности эпидермального стафилококка (*S. Epidermidis*) – от 11 до 91%. Чаще всего эпидермальный стафилококк не является возбудителем инфекции, а лишь контаминирует биоматериал, но его выделение у иммунокомпрометированных больных может иметь клиническое значение и требовать назначения соответствующей антибактериальной терапии [9,11,19].

«Проблемными» микроорганизмами так же являются энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и полирезистентные псевдомонады. Данные возбудители сохраняют высокую чувствительность лишь к ингибитор-защищенным антисинегнойным бета-лактамам: пиперациллин/тазобактаму, цефоперазон/сульбактаму. Растет процент штаммов грамм-отрицательных микроорганизмов резистентных к карбапенемам (меропенему, имипенему) [10,13,14,17].

Раневая инфекция трофических язв оказывает непосредственное токсическое действие на окружающие ткани, снижает местный и общий иммунитет, вызывая специфическую микробную сенсibilизацию организма, усугубляя трофические расстройства. Учитывая все перечисленное, в первой фазе раневого процесса трофических язв результаты бактериологического исследования играют основное значение, определяющее тактику лечения и, в первую очередь, выбор антибактериального препарата [2,6].

Обычно применяемые методы определения вида микроорганизма и его антибиотикорезистентности (культуральный и диско-диффузионный соответственно) позволяют получить результат лишь на 3 сутки, поэтому для обоснованного эмпирического выбора антибактериального препарата необходимы данные локального микробиологического мониторинга видового состава и антибиотикорезистентности возбудителей.

Важно также стратифицировать пациентов по тяжести состояния и степени риска резистентных возбудителей и применять деэскалационную тактику антибактериальной терапии. При отсутствии факторов риска резистентной флоры для эмпирической антибактериальной терапии можно выбрать: внутрь – цефуроксим, амоксициллин/клавуланат; парентерально – цефазолин +/- цефтазидим; амоксициллин/клавуланат +/- цефтазидим. При тяжелом состоянии, наличии факторов риска резистентных возбудителей (предшествующие приемы антибиотиков, контакты с медицинскими учреждениями, иммуносупрессивная терапия и др.) препараты выбора должны перекрывать всех потенциальных возбудителей с учетом их вероятной резистентности: парентерально – карбапенемы (эртапенем, меропенем, имипенем, дорипенем) или ингибитор-защищенные антисинегнойные бета-лактамы (пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам) + антибиотик с анти-MRSA активностью (цефтаролин, даптомицин, линезолид или ванкомицин). В монотерапии возможно применение тигециклина у больных средней степени тяжести, если нет риска псевдомонадной (в том числе синегнойной) инфекции. При легкой и средней степени тяжести состояния возможно проведение антибактериальной терапии пероральными препаратами, в тяжелых случаях показано внутривенное введение антибиотиков [7,8,11,18].

После идентификации возбудителя и получения антибиотикограммы необходимо провести оценку проводимой антибактериальной терапии. При выделении из раневого отделяемого оксациллин-чувствительных стафилококков препаратами выбора могут быть бета-лактамы антибиотиков. В арсенале врача имеется достаточно препаратов как перорального, так и парентерального пути введения: цефалексин, цефуроксим, оксациллин, цефазолин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам. Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим, цефокситин) обладают недостаточной противостафилококковой активностью [7,8,9].

При резистентности стафилококков к оксациллину все бета-лактамы антибиотиков

(пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) неэффективны [3]. Часто отмечается сочетанная резистентность метициллинрезистентных стафилококков к макролидам, тетрациклином, фторхинолонам, линкозамидам, рифампицину. Препаратами выбора в таких случаях являются: ванкомицин, линезолид, цефтаролин, даптомицин, тигециклин, телаванцин. [3,7,11]. Антибиотики других групп – фторхинолоны, фосфомицин, фузидин, рифампицин, макролиды, сульфаниламиды – могут назначаться лишь при подтвержденной чувствительности возбудителя. Таким образом, выбор адекватной антибактериальной терапии в случаях оксациллин/метициллин-резистентности существенно затруднен. Задача осложняется и тем, что линезолид и тигециклин обладают лишь бактериостатическим действием. В условиях нарушенной микроциркуляции страдает доставка лекарственных препаратов к очагу поражения и бактериостатические антибиотики могут оказаться неэффективными. Препаратов с бактерицидным действием, одобренных для применения при инфекции кожи и мягких тканей, немного: ванкомицин, даптомицин, цефтаролин и телаванцин. Однако, в последние годы в РФ и за рубежом большинство штаммов MRSA имеют сниженную чувствительность к ванкомицину, что ведет к его клинической неэффективности при использовании стандартного режима дозирования препарата. Детекция данного вида резистентности проводится с помощью E-теста, позволяющего определять минимальную подавляющую концентрацию (МПК) ванкомицина. В случаях выделения штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину возможно его назначение в дозе 3-4 г/сут. Исследований эффективности и безопасности при трофических язвах различной этиологии не проводилось. Возможны токсические, прежде всего нефротоксические, осложнения при данном режиме дозирования ванкомицина у больных с факторами риска. Кроме того, необходимо учитывать, что ванкомицин не активен в отношении обычных, чувствительных к оксациллину, штаммов стафилококков, что не позволяет включать его в схемы эмпирической антибактериальной терапии как универсальный антистафилококковый препарат. В отличие от ванкомицина, новые препараты с анти-MRSA активностью (даптомицин, цефтаролин, телаванцин) одинаково хорошо работают как в отношении MRSA, так и в отношении чувствительных к оксациллину штаммов стафилококков (MSSA) [3,7,15].

Резистентность к цефтазидиму – маркер выработки бета-лактамаз расширенного спектра. При выявлении у энтеробактерий

резистентности к цефтазидиму не следует использовать цефалоспорины (I-IV поколения), даже в случаях их лабораторно подтвержденной чувствительности [15]. Препаратами выбора могут быть пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам. При детекции резистентности к карбапенемам целесообразно использовать высокие дозы антисинегнойных карбапенемов (имипенема, меропенема, дорипенема) путем продленных инфузий с дополнительным назначением ингибиторов бета-лактамаз (или препаратов их содержащих). При выделении из трофических язв псевдомонад так же необходимо учитывать данные антибиотикограммы [3,5,7,11,18]. Препаратами альтернативного выбора при выделении полирезистентных грамм-отрицательных возбудителей (энтеробактерий, псевдомогад) могут быть препараты полимиксина-Б для парентерального и местного применения [5, 7,11].

В связи с нарушением микроциркуляции, предпочтительно назначение максимальных доз антибиотиков и использование внутривенного пути введения, поэтому пациенты с трофическими язвами нижних конечностей для купирования инфекционного процесса должны проходить курс стационарного лечения [20].

В качестве местной терапии в дополнение к системной антибактериальной терапии, могут использоваться препараты бактериофагов, антисептики. Целесообразно определять чувствительность возбудителей и к бактериофагам, так как часть возбудителей к ним могут быть нечувствительны. Местное использование большинства антибиотиков в виде обкалывания, присыпания поверхности раны нецелесообразно: под действием кислой среды раневого отделяемого трофических язв они быстро расщепляются и инактивируются [3,7].

Таким образом, в I фазе раневого процесса результаты бактериологического исследования трофических язв играют основное значение при определении тактики лечения и, в первую очередь, выбора антибактериального препарата.

Возросший уровень резистентности микроорганизмов требует стратификации групп пациентов и дифференцированного выбора схемы антибактериальной терапии.

Антибактериальную терапию гнойных осложнений трофических язв предпочтительно осуществлять в условиях стационара в комплексе с интенсивной терапией основного заболевания, с парентеральным введением препаратов.

Список литературы

1. Амбулаторная ангиология / под ред. А.И. Кириенко, В.М. Кошкина, В.Ю. Богачева. – М.: Литтера, 2007. – 328 с.
2. Андреев А.А., Карпунин А.Г., Фролов Р.Н. [и др.] Применение гидролизата коллагена и гидроимпульсной санации в лечении экспериментальных гнойных ран // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. 7. – № 4. – С. 378-387.
3. Белоусов Ю.Б., Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной терапии. Смоленск. – 2007. – 464 с.
4. Глухов А.А., Зуйкова А.А., Петрова Т.Н. и др. Клинико-патогенетическое обоснование применения антимикотических средств в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. V. – № 4. – С. 639-643.
5. Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А. и др. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – 17(3). – С.170-186.
6. Липницкий Е.М. Лечение трофических язв нижних конечностей. – М.: Медицина, 2001, – 160 с.
7. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / Под ред. С.Я. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М.: Изд-во «Престо», 2014. – 121 с.
8. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.Я. Яковлева. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. – 92 с.
9. Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В. [и др.] Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРА-ФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2014. – 16(4). – С. 280-286.
10. Терехова Р.П., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е. и др. Изменения в структуре возбудителей хирургической инфекции у больных сахарным диабетом в зависимости от стратегии их лечения // Раны и раневые инфекции. – 2015. 2. – №3. – С.22-29.
11. Bush K., Fisher J.F. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new beta-lactamases from gram-negative bacteria // Annu Rev Microbiol. – 2011. – № 65. – P.455-478.
12. Chakraborti C., Le C., Yanofsky A. Sensitivity of superficial cultures in lower extremity wounds // J Hosp Med. – 2010. – № 5. – P.415-420.
13. Cornaglia G., Rossolini G.M. The emerging threat of acquired carbapenemases in Gram-negative bacteria // Clin. Microbiol Infect. 2010. № 16(2). P. 99-101.
14. Drieux L., Bourgeois-Nicolaos N., Cremniter J., et al. Accumulation of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in a single patient linked to the acquisition of multiple carbapenemase producers and to the in vivo transfer of a plasmid encoding VIM-1 // Int J Antimicrob Agents. – 2011. – № 38(2). – P. 179-80.
15. File T.M., Wilcox M.H., Stein G.E. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety // Clin Infect Dis. 2012. № 55 (Suppl. 3). P.173-80.
16. Leclercq R., Canton R., Brown D. F. J., et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing // Clin. Microbiol Infect. – 2013. – №1 9(2). – P.141-60.
17. Nemeč A., Krizova L., Maixnerova M., Musilek M. Multidrug-resistant epidemic clones among bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in the Czech Republic // Res Microbiol. – 2010. – №161(3). – P. 234-42.
18. Nordmann P., Poirel L., Walsh T.R., Livermore D.M. The emerging NDM carbapenemases // Trends Microbiol. – 2011. – № 19(12). – P.588-595.
19. Otto M. Coagulase-negative staphylococci as reservoirs of genes facilitating MRSA infection: Staphylococcal commensal species such as *Staphylococcus epidermidis* are being recognized as important sources of genes promoting MRSA colonization and virulence // BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology. – 2013. – № 35. – P. 4-11.
20. Shah P.M. Parenteral carbapenems // Clin Microbiol Infect. 2008. № 14 (Suppl 1). P.174-180.