

# Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: современные особенности антибактериальной терапии

В.Б.Белобородов<sup>✉</sup>

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1  
✉ vb\_beloborodov@mail.ru

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей относятся к наиболее тяжелым, отличаются клиническим разнообразием, способны поражать глубокие ткани, часто требуют хирургического лечения, особенно в случаях развития тяжелого сепсиса и септического шока. Наиболее частыми возбудителями этих инфекций являются золотистые стафилококки, которые включают много штаммов, отличающихся вирулентностью и чувствительностью к антибиотикам. С эпидемиологической точки зрения стафилококки разделяются на возбудителей внебольничных и внутрибольничных инфекций, отличающихся чувствительностью к антибиотикам, что требует корректного выбора стартовых режимов антимикробной терапии. Еще одно отличие заключается в способности к продукции очень важного токсина – лейкоцидина Panton–Valentine. Полимикробные инфекции развиваются у больных сахарным диабетом и термическими травмами. Успешное лечение осложненных инфекций кожи и мягких тканей требует своевременной диагностики, дренирования или хирургической санации, правильно выбранной антибактериальной и, в наиболее тяжелых случаях, – интенсивной терапии. Основными антибиотиками являются пенициллины, цефалоспорины, клиндамицин, ко-тримоксазол, комбинации β-лактамов и ингибиторов β-лактамаз (при полимикробных инфекциях). Новые антибиотики для лечения инфекций, вызванных резистентными к метициллину *S. aureus*, обладают преимуществами по сравнению с ванкомицином. Этими препаратами являются: линезолид, даптомицин, тигециклин, телаванцин, цефтаролин и тедизолид.

**Ключевые слова:** инфекции кожи, полимикробные инфекции, своевременная диагностика, интенсивная антимикробная терапия.

**Для цитирования:** Белобородов В.Б. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: современные особенности антибактериальной терапии. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Хирургия): 7–12. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.7.2.7-12

## REVIEW

### Complicated skin and soft tissue infections: the modern features of antibiotic therapy

V.B.Beloborodov<sup>✉</sup>

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1  
✉ vb\_beloborodov@mail.ru

#### Abstract

Complicated skin and soft tissue infections (cSSTIs) are the more extreme end of clinical spectrum SSTI's, encompassing a range of clinical presentations such as deep-seated infection, a requirement for surgical intervention, the presence of systemic signs of sepsis. *Staphylococcus aureus* is the commonest cause of SSTI across all continents, although its epidemiology in terms of causative strains and antibiotic susceptibility can no longer be predicted with accuracy. The epidemiology of community-acquired and healthcare-acquired strains is constantly shifting and this presents challenges in the choice of empirical antibiotic therapy. Toxin production (Panton–Valentine leucocidin) may complicate the presentation still further. Polymicrobial infection with Gram-positive and Gram-negative organisms and anaerobes may occur in diabetic foot infections and burns. Successful management of cSSTI involves prompt recognition, timely surgical drainage and debridement, intensive care if required and appropriate antibiotic therapy. The mainstays of treatment are the penicillins, cephalosporins, clindamycin, co-trimoxazole and β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations are indicated for polymicrobial infection. A range of new agents for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections have compared favourably with the glycopeptides and some have distinct pharmacokinetic advantages. These include linezolid, daptomycin, tigecycline, telavancin, ceftaroline and tedizolid.

**Key words:** skin infection, polymicrobial infection, timely diagnosis, intensive antimicrobial therapy.

**For citation:** Beloborodov V.B. Complicated skin and soft tissue infections: the modern features of antibiotic therapy. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Surgery): 7–12. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.7.2.7-12

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) представляют собой широкий спектр инфекций, актуальных для клинической практики. Они варьируют от нетяжелых подкожных абсцессов до тяжелых некротических ИКМТ, требующих обширных санирующих операций и применения наиболее эффективных антибактериальных препаратов. У большинства пациентов ИКМТ наблюдаются в виде небольших абсцессов, импетиго, фурункулов, неосложненной рожи. Обычно такие инфекции ограничиваются по распространенности, являются поверхностными, имеют тенденцию к самоизлечению. В некоторых случаях они требуют только хирургического вмешательства (вскрытия и дренирования), применения антибиотиков внутрь или комбинации хирургического лечения и антибиотикотерапии.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (ОИКМТ) протекают более тяжело, сложны для лечения, существенно чаще требуют хирургического лечения, могут представлять опасность из-за инвалидизации и гибели пациентов [1]. В соответствии с отечественной и международными классификациями, к ним относятся глубокие

и некротические инфекции, требующие хирургического лечения: инфицированные язвы и термические повреждения, крупные абсцессы, распространенные флегмоны (целлюлит) или инфекции, протекающие на фоне тяжелой соматической патологии (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, заболевания периферических артерий) [2, 3]. Часто такие инфекции распространяются в глубину, вовлекая фасции и мышцы.

Сравнительно недавно в клиническую практику был внедрен термин острые бактериальные инфекции кожи и мягких тканей (ОБИКМТ) с целью более детального определения: какой из антибиотиков должен быть использован по данному показанию [4]. Определение ОБИКМТ включает распространенный целлюлит/рожу, раневую инфекцию и инфекцию хирургического разреза (ИХР), крупные подкожные абсцессы с площадью поражения (эритема, отек или уплотнение) более 75 см<sup>2</sup>. В целом, ОБИКМТ объединяют группу среднетяжелых инфекций по сравнению с ОИКМТ, однако они способны по тяжести перекрывать друг друга. В плане оценочных критериев при испытании по этому показанию новых антибактериальных препара-

тов рекомендуется проводить дополнительную оценку клинических результатов в промежутке между 48 и 72 ч лечения.

### Распространенность и затраты

Количество ОИКМТ существенно возрастает, имеются данные о 3-кратном увеличении в 1993–2005 гг. [5]. Эта тенденция сопровождается более частой госпитализацией, число пациентов с первичным диагнозом ИКМТ в 2000–2004 гг. увеличилось на 29% [6].

ИХР являются специфическим типом инфекций кожи, которые наблюдаются в области операции в течение 30 сут после ее проведения или 1 года после установки имплантата [7]. Имеются данные о возникновении ИХР у 2,6% оперированных пациентов [8]. Эти данные могут быть занижены из-за сложности выявления и регистрации таких инфекций на амбулаторном этапе лечения [9]. Предполагается, что около 50% ИХР не выявляются до выписки пациента из стационара [10]. ИХР разделяют на инфекции поверхностного или глубокого разреза, органа и пространства. По аналогии с другими инфекциями поверхностного разреза характеризуются распространением на кожу и подкожную клетчатку, они редко приводят к развитию генерализованной воспалительной реакции [9, 10]. Инфекции глубокого разреза распространяются глубже и достигают фасций и мышц. Инфекции органа/пространства предполагают глубокие инфекции с вовлечением полостей, на которых производились манипуляции в процессе операции.

Основными направлениями снижения ИХР были: своевременность и правильный выбор интраоперационной профилактики с помощью антибиотиков, ограничение профилактического применения антибиотиков 24 ч после операции, рационализация подходов к бритью области операции, контроль глюкозы крови во время операций на сердце, поддержание нормотермии при колоректальных операциях и другие, однако проведенные в последующем исследования не смогли подтвердить снижение количества инфекций [11, 12]. Это объясняется недостатками учета количества инфекций, упрощенными представлениями о причинах развития инфекций и мерах профилактики, систематическом применении интраоперационной антибиотикопрофилактики [13, 14]. Несмотря на разнородность полученных данных необходимость интраоперационной антибиотикопрофилактики поддерживается большинством экспертов.

ОИКМТ приводят к существенному росту затрат, что связано с удлинением продолжительности госпитализации и ростом летальности [8, 15]. При математическом моделировании показано, что продолжительность госпитализации увеличилась на 3,81 дня, стоимость госпитализации на 14 794 дол. США по сравнению с пациентами без ОИКМТ ( $p < 0,0001$ ). Летальность пациентов с ОИКМТ (5,4%) превышала таковую пациентов без инфекций (3,5%);  $p < 0,0001$ . В исследовании, включившем 255 пациентов, атрибутивные затраты, связанные с ИХР, составили около 2 млн дол. США.

### Возбудители и чувствительность к антибиотикам

Возбудителями ОИКМТ преимущественно являются грамположительные микробы, в основном *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* [3, 16]. Кроме грамположительных микробов в этиологический спектр инфекций входят грамотрицательные бактерии и смешанная флора. Возбудитель ОИКМТ определяется множеством факторов, связанных с пациентом (тяжесть, область поражения, клинические условия, факторы риска инфекций, географический регион) и микробом (вирулентность). Имеются данные оценки глобальной резистентности – проект AWARE (AWAREness during RESuscitation). Согласно этим

данным, в 2008–2012 гг. наиболее частыми возбудителями были: *S. aureus* – около 50%, *Enterococcus spp.* – около 10%, грамотрицательные энтеробактерии – около 10% [17, 18]. Наиболее частыми возбудителями ИХР были: *S. aureus* (33%), коагулозонегативные стафилококки (11%), энтерококки (8%) и *Escherichia coli* (6%) [19]. Однако на этиологию ИХР могут оказывать влияние такие факторы, как инфицирование нормальной экзогенной грамположительной флоры эндогенной грамотрицательной флорой (*Enterobacteriaceae*) или нозокомиальными возбудителями, характерными для конкретных стационаров [16].

Отмечается рост резистентности к антибиотикам важнейших возбудителей ОИКМТ (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*) [2, 7, 20]. С 1998 до 2004 г. количество возбудителей ИКМТ или ИХР, резистентных к 1 и более антибиотикам, увеличилось с 17 до 35% [20]. Известны 4 основных механизма резистентности: продукция ферментов, способных модифицировать или разрушать антибиотики, снижение пенетрации через бактериальную стенку, появление эффлюксных насосов, обеспечивающих удаление антибиотиков из микробной клетки, и изменение аффинности целей для антибиотиков внутри микробной клетки [21]. Примерами возбудителей ОИКМТ, обладающих всеми 4 механизмами резистентности, являются резистентные к метициллину *S. aureus* (MRSA).

MRSA раньше преимущественно относили к возбудителям нозокомиальных инфекций. Однако в настоящее время в США и некоторых странах Западной Европы появились генетически отличные от предшествующих внебольничные штаммы (CA-MRSA), способные вызывать внебольничные инфекции [22–29]. Между 1998 и 2007 г. количество штаммов *S. aureus*, резистентных к метициллину, удвоилось. В 2007 г. в США около 60% *S. aureus*, выделенных при ОИКМТ, и 80% от всех MRSA-возбудителей ОИКМТ относились к фенотипу CA-MRSA [26]. Причем именно эти штаммы были причиной неэффективности лечения у 39% пациентов, инфицированных во внебольничной среде CA-MRSA, по сравнению с 16% – при инфицировании другими стафилококками ( $p < 0,001$ ) [29].

Другой причиной снижения эффективности лечения являются инфекции, вызванные смешанной грамположительной и грамотрицательной флорой [15].

При сравнении ОИКМТ, вызванных MRSA и не-MRSA, обнаружено, что летальность достоверно выше в группе пациентов с инфекциями, вызванными MRSA (8,7% и 5,5%;  $p < 0,0001$ ). Атрибутивный вклад в результаты и продолжительность лечения был изучен при сравнении пациентов с ИХР, вызванных MRSA, метициллин-чувствительными стафилококками (MSSA), и пациентами без инфекции [28]. Было обнаружено 12-кратное увеличение 90-дневной послеоперационной летальности у пациентов с ИХР, вызванными MRSA, по сравнению с пациентами без инфекций и 3-кратное увеличение по сравнению с ИХР, вызванными MSSA. В подобном исследовании обнаружено, что ИХР, вызванные MRSA, требовали дополнительно 5,5 дней госпитализации и затрат в 24 113 дол. США по сравнению с ИХР, вызванными MSSA [29].

Указанные выше негативные результаты могут быть связаны с наличием у MRSA гена, определяющего продукцию токсина – лейкоцидина Pantone–Valentine (PVL). Ген PVL ассоциируется с инвазивными и рецидивирующими инфекциями, экспрессируется обычно у *S. aureus*, вызывающих ИКМТ. В одном из исследований было показано, что 98% MRSA и более 40% MSSA, выделенных от пациентов с ИКМТ, несут гены PVL [30]. Данные метаанализа, посвященного изучению распространенности генов PVL у *S. aureus* и основанного на 41 исследовании ИКМТ, указывают на то, что у пациентов с абсцессами или фурункулами вероятность выделения штаммов-продуцентов PVL выше

в 10 раз по сравнению с *S. aureus*, вызывавших пневмонию, бактериемию или поражение костей и мышц [30]. Также было показано, что наличие PVL у возбудителей ИКМТ существенно чаще требовало хирургического лечения. Причем необходимость хирургического лечения при ИКМТ, вызванных *S. aureus*, несущих ген PVL, возникла вне зависимости от наличия или отсутствия резистентности к метициллину.

Энтерококки представляют существенную часть возбудителей ОИКМТ [31, 32]. В 1998–2004 гг. выделение *Enterococcus spp.* от пациентов с ИКМТ возросло с 8,3 до 9,8%, при этом резистентность к ванкомицину увеличилась с 8,6 до 14,8%. Факторами риска появления инфекций, вызванных резистентными к ванкомицину энтерококками (VRE), являются: продолжительная госпитализация, пожилой возраст, тяжелая хроническая патология, межбольничные переводы, продолжительное применение антибиотиков (ванкомицина, цефалоспоринов III поколения, метронидазола и других антибиотиков с антианаэробной активностью). Метаанализ 13 клинических исследований показал высокий риск смерти, связанный с инфекциями, вызванными VRE, по сравнению с чувствительными к ванкомицину энтерококками (относительный риск 2,57; 95% доверительный интервал 2,27–2,91) [32].

Грамотрицательные возбудители, такие как *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*, существенно менее часто бывают возбудителями ИКМТ по сравнению с грамположительными микробами [20]. Однако быстрый рост резистентности грамотрицательной флоры, например продукции β-лактамаз расширенного спектра у *E. coli* и *Klebsiella spp.*, существенно снижает эффективность традиционных режимов лечения ИКМТ. С 1998 по 2004 г. количество штаммов с этим фенотипом резистентности увеличилось среди *E. coli* с 3,5 до 12,8%, а *Klebsiella spp.* – с 4,9 до 16,3%. Абсолютное количество *P. aeruginosa* – возбудителей ИКМТ – снизилось, однако вклад полирезистентных штаммов увеличился с 1,3 до 3,9% [20].

### Современные подходы к лечению

Эффективность лечения ИКМТ заключается в разумной комбинации хирургических методов и антибактериальной терапии (АБТ) [3]. Важными этапами лечения являются: правильная диагностика, определение границ поражения, правильное получение (не с поверхности раны, контаминированной клинически не значимой флорой) образцов для микробиологического исследования и определения чувствительности. Назначение антибиотиков должно быть своевременным с учетом наиболее вероятных возбудителей. В зависимости от особенностей клинического случая выполняется хирургическое дренирование и санация очага. Во время операции необходимо получить биопсийные образцы тканей из раны, допускаются исследования аспирата из шприца, полученного при пункции абсцесса, предпринимая все меры для снижения вероятности контаминации образца. Результаты посева и данные исследования чувствительности к антибиотикам должны быть получены и проанализированы врачом как можно раньше для снижения вероятности неадекватности стартового режима или успешного перехода на целенаправленную терапию. Важно не останавливаться на достигнутом и продолжать последующий мониторинг пациента после операции круглосуточно, особенно в случаях некротических инфекций, для того чтобы убедиться в адекватности хирургической обработки и отсутствия дальнейшего распространения инфекции.

В 2009 г. Общество хирургических инфекций США разработало рекомендации по лечению тяжелых ИКМТ [9]. Согласно этому документу у исходно здоровых пациентов с неосложненными ИКМТ высокая эффективность лечения достигается вскрытием, дренированием очага и (в за-

висимости от выраженности локального воспаления, эритемы, отека) АБТ препаратами для приема внутрь – может быть назначена или нет. При ОИКМТ ситуация становится тяжелой и всегда требуется эмпирическая АБТ, активная в отношении наиболее вероятного возбудителя. Изучение анамнеза, клинических данных и локализации очага способны помочь в выборе эмпирического режима АБТ.

В 2014 г. Американское общество инфекционных болезней (АОИБ) дополнило существующие рекомендации по лечению ИКМТ [2]. Необходимо оценивать совокупность данных: причину и условия возникновения инфекции, клинические данные с оценкой тяжести инфекции, вероятность выявления определенного возбудителя, данные локального мониторинга резистентности флоры. Пациенты с признаками генерализованного воспаления нуждаются в лабораторном исследовании, которое включает посев крови и исследование выделенной флоры на чувствительность, развернутый анализ крови, исследование креатинина, бикарбоната, креатинфосфаткиназы и С-реактивного белка. Роль прокальцитонина при ОИКМТ пока не определена. При тяжелой инфекции требуется госпитализация пациента. Окраска образца по Граму, результаты посева и данные чувствительности должны быть использованы для оптимизации лечения. В 2011 г. АОИБ разработало специальные рекомендации по лечению инфекций, вызванных MRSA [33]. При возникновении ОИКМТ пациенты нуждаются в госпитализации, хирургическом лечении и назначении АБТ широкого спектра с наличием активности против MRSA в ожидании данных посева.

Неэффективность начального режима АБТ госпитализированных пациентов с ОИКМТ повышала тяжесть, летальность, продолжительность госпитализации и материальные затраты [34]. При исследовании более 47 тыс. пациентов с ОИКМТ у 23% начальный режим лечения был неэффективным, это привело к повышению риска госпитальной летальности (1,7%) по сравнению с успешной терапией (0,5%);  $p < 0,01$ . Неэффективность терапии приводила к удлинению внутривенного введения антибиотиков на 5,7 дня, удлинению госпитализации на 5,4 дня и дополнительным затратам 5285 дол. США.

В другом исследовании при сравнении адекватной и неадекватной АБТ ИХР (в течение 24 ч после идентификации возбудителя) было показано, что адекватная терапия была достоверно менее продолжительной (7 и 15 дней соответственно;  $p < 0,001$ ), а общие затраты ниже, более чем в 2 раза (7897 и 17 553 дол. США соответственно;  $p < 0,001$ ) [35].

### Потенциал антибактериальной терапии

Выбор правильной терапии является краеугольным камнем успешного лечения ОИКМТ [35, 36]. Широкий спектр потенциальных возбудителей, эмпирическая терапия с широким спектром активности, необходимость учета локальных микробиологических данных рекомендуется принимать во внимание при выборе режима АБТ ОИКМТ [1, 2, 7, 16, 33]. Появление полирезистентных штаммов также должно учитываться при выборе начального режима АБТ. Выбор эффективных режимов АБТ инфекций, вызванных резистентными возбудителями, включая MRSA, остается ограниченным [36, 37].

Подавление грамположительных возбудителей, включая MRSA, является необходимым в эмпирических режимах лечения ОИКМТ [33, 38, 39]. Активность в отношении грамотрицательных и анаэробных микробов необходима при подозрении на полимикробные инфекции [7]. Выбор эмпирической терапии для подавления грамположительной флоры (включая MRSA) достаточно широк: ванкомицин, цефтаролин, даптомицин, линезолид, тедизолид, телаванцин, тигециклин [40]. Если исключается из спектра

патогенов MRSA и требуются препараты широкого спектра против MSSA, то могут применяться имипенем, меропенем, эртапенем, пиперациллин-тазобактам, тикарциллин-клавуланат или левофлоксацин [7]. При менее тяжелых инфекциях могут применяться препараты для приема внутрь.

### Ванкомицин

Гликопептид ванкомицин наиболее часто применялся для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамположительной флорой, в отсутствие альтернативных препаратов. Однако в последние годы обнаружено несколько обстоятельств и особенностей ванкомицина, способствующих снижению его клинической эффективности. Обычно считается, что MRSA должны быть чувствительными к ванкомицину с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) 2 мкг/мл. У ванкомицина уже было обнаружено «смещение МПК», что обозначает снижение чувствительности некоторых штаммов *S. aureus* к ванкомицину, несмотря на то что они трактовались как «чувствительные», согласно экспертной оценке [41, 42]. Более того, имеются данные о том, что это приводит к снижению клинической эффективности (далее – клиническая эффективность и число излеченных пациентов) лечения инфекций, вызванных штаммами с повышенной МПК ванкомицина [43–45].

В 2006 г. были приняты стандарты, снизившие точку отсечения чувствительности *S. aureus* к ванкомицину с 4 до 2 мкг/мл, на основании данных, указывающих на то, что подавление штаммов *S. aureus* существенно ухудшается при МПК ванкомицина равной 2 мкг/мл и более. Одновременно с этим увеличилось выявление «гетерорезистентных» *S. aureus*, т.е. появление внутри колоний субклонов, отличающихся очень высокой резистентностью [46]. Другой проблемой ванкомицина является его медленная бактерицидная активность по сравнению с нафциллином (оксациллином) [47]. В одном исследовании обнаружена достоверная корреляция между неэффективностью лечения, связанной с высокими МПК ванкомицина, и сниженным киллингом *in vitro* (менее эффективный киллинг MRSA к 72 ч экспозиции) [44]. Ванкомицин представляет крупную гидрофильную молекулу, которая плохо пенетрирует в различные ткани [41]. Тем не менее резистентные к ванкомицину *S. aureus* (VRSA) встречаются редко и обычно у пациентов с тяжелой хронической патологией, чаще с терминальной почечной недостаточностью [48]. Не имеется рандомизированных проспективных исследований пациентов с ОИКМТ или ОБИКМТ, показавших преимущество другого антибиотика по сравнению с ванкомицином. Сравнительно недавно проведен метаанализ антибиотиков для лечения госпитализированных пациентов с инфекциями, вызванными MRSA, показавший, что ни цефтаролин, ни даптомицин, ни линезолид, ни телаванцин, ни тигециклин не оказались эффективнее ванкомицина [49]. При этом необходимо принимать в расчет, что современные сравнительные исследования обычно проводятся в дизайне «не хуже препарата сравнения», каковым в большинстве случаев и оказывался ванкомицин. Статистическая мощность исследований в таком дизайне не способна по определению показать преимущество одного препарата перед другим.

### Цефтаролин

Цефтаролин является активной формой цефтаролина фосамила с широким спектром активности *in vitro* против грамположительных микробов, включая MRSA, и большинства грамотрицательных возбудителей. Цефтаролин разрешен для лечения ОБИКМТ в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию. Цефтаролин обладает высокой аффинностью к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ) *S. aureus*, особенно ПСБ2а, который опреде-

ляет активность в отношении MRSA [41]. Проведено 3 клинических исследования по изучению цефтаролина у пациентов с ОИКМТ в сравнении с комбинацией ванкомицина и азтреонама, показана равная эффективность [42, 43].

### Даптомицин

Относится к группе циклических липопептидов с быстрым бактерицидным эффектом *in vitro* в отношении грамположительных возбудителей, включая MRSA и VRE, и не активный в отношении грамотрицательных бактерий. Разрешен для лечения пациентов с ОИКМТ. В двух исследованиях III фазы проведено его сравнение с ванкомицином и устойчивыми к пенициллиназе пенициллинами, показана равная эффективность [44]. В одноцентровом исследовании проведено сравнение даптомицина с ванкомицином на 3 и 7-е сутки лечения [45]. На 3-и сутки клиническая эффективность достигала 90% у пациентов, получавших даптомицин, и у 70%, получавших ванкомицин, однако клиническая эффективность к 7-м суткам оказалась равной.

### Линезолид

Линезолид относится к группе оксазолидинонов, имеются формы для внутривенного введения и приема внутрь, активен в отношении грамположительных бактерий, не активен в отношении грамотрицательных. Разрешен для применения у пациентов с осложненными и неосложненными ИКМТ, инфекциями, вызванными резистентными к ванкомицину энтерококками. Он показал несколько более высокую по сравнению с ванкомицином или оксациллином эффективность при ИКМТ, при инфекциях, вызванных MRSA в сравнении с ванкомицином [46–48].

### Телаванцин

Относится к липогликопептидам с бактерицидной активностью против грамположительных микробов, включая резистентных возбудителей, и не активен против грамотрицательных бактерий [49]. Телаванцин показал клиническую эффективность у пациентов с ОИКМТ [50, 51]. Однако нефротоксичность препарата ограничивает его применение.

### Тигециклин

Относится к глицилциклинам с широким спектром активности против грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий. Разрешен для применения у пациентов с ОИКМТ, создает высокие концентрации в коже и мягких тканях пациентов с ОИКМТ [52, 53]. Имелось беспокойство относительно риска повышенной летальности (абсолютные различия – 0,6%) при назначении тигециклина [54, 55], однако метаанализ 8 опубликованных рандомизированных контролируемых исследований не выявил достоверных различий между тигециклином и препаратами сравнения в отношении общей летальности или летальности, вероятно, связанной с исследованным препаратом [56]. Однако из-за указанных обстоятельств тигециклин рекомендуется применять в тех ситуациях, когда не имеется альтернативных препаратов.

### Тедизолид

Является новым оксазолидиноном, активным против грамположительных бактерий, включая MRSA и штаммы резистентные к ванкомицину и линезолиду, имеются формы для внутривенного введения и приема внутрь. Механизм действия связан с подавлением трансляции при взаимодействии с комплексом инициации бактериальных 23S рибосом. В предрегистрационных исследованиях тедизолид применяли в дозе 200 мг в день в течение 6 сут, этот

режим показал равную эффективность с линезолидом в дозе 600 мг через 12 ч (10 дней) в лечении ОБИКМТ [57, 58]. В первом сравнительном исследовании тедизолид и линезолид применяли внутрь, во втором – внутривенно с возможностью перехода на прием внутрь.

### Препараты для приема внутрь

Современные рекомендации по лечению инфекций, вызванных MRSA, указывают, что эмпирическая терапия должна основываться на эпидемиологических данных, свидетельствующих о высокой вероятности возникновения инфекций CA-MRSA, особенно у амбулаторных пациентов с гнойным целлюлитом [33]. Обычно при неосложненных и нетяжелых инфекциях, вызванных предположительно CA-MRSA, могут применяться клиндамицин, доксициклин, миноциклин, триметапим/сульфаметоксазол. Линезолид не рассматривается в качестве препарата выбора для лечения этих инфекций в первую очередь из-за высокой цены. Указанные препараты активны *in vitro* и могут применяться для лечения или долечивания пациентов с ОБИКМТ.

Выбор препаратов может определяться данными микробиологического исследования конкретного пациента или данными его исследования в стационаре, потому что чувствительность разных штаммов MRSA может варьировать в отношении указанных препаратов. Выбор клиндамицина в отношении резистентных к эритромицину и чувствительных к клиндамицину штаммов имеет определенный риск из-за возможности возникновения индуцибельной резистентности [33]. Для этих резистентных к макролидам штаммов рекомендуется проведение исследования D-зоны для выявления индуцибельной резистентности.

### Заключение

Эффективное лечение ОБИКМТ требует точной диагностики, хирургической обработки или дренирования, эмпирической терапии препаратами с широким спектром активности в отношении грамположительной флоры. Хотя грамположительные возбудители занимают доминирующее положение, грамотрицательные микробы и анаэробы также могут участвовать при некоторых видах инфекции и ее локализации. Резистентные к метициллину *S. aureus* также способны вызывать ОБИКМТ примерно в половине случаев. Однако новейшие антибиотики, активные против MRSA, в настоящее время широко используют для лечения ОБИКМТ только в условиях хирургических отделений.

### Литература/References

- Eron LJ, Lipsky BA, Low DE et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 3–17.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 147–59.
- Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.П.Гельфанда. Изд. 2-е перераб. и доп. М., 2015. / *Khirurgicheskie infektsii kozhi i miagkikh tkanei. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii*. Pod red. B.R.Gelf'anda. Izd. 2-e pererab. i dop. M., 2015. [in Russian]
- US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: Developing drugs for treatment. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); October 2013.
- Pallin DJ, Egan DJ, Pelletier AJ et al. Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 291–8.
- Edelsberg J, Taneja C, Zervos M et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1516–8.
- May AK, Stafford RE, Bulger EM et al. Treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Surg Infect* 2009; 10: 467–99.
- Fry DE. The economic costs of surgical site infection. *Surg Infect* 2002; 3 (Suppl.): S1–37.
- Barie PS, Fry DE, Cheadle WC. *Clinician's Primer: Surgical Site Infections. A Guide to Prevention, Diagnosis, Treatment, and Future Directions*. Englewood, CO: Consensus Medical Communications, 2007.
- Anderson DJ. Surgical site infections. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25: 135–53.
- Hawn MT, Vick CC, Richman J et al. Surgical site infection prevention: time to move beyond the Surgical Care Improvement Program. *Ann Surg* 2011; 254: 494–501.
- Barie PS. SCIP to the Loo? [editorial]. *Surg Infect* 2011; 12: 161–2.
- Barie PS. Guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery: a must-read, must-heed for every surgeon. *Surg Infect* 2013; 14: 5–7.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect* 2013; 14: 73–156.
- Itani KM, Merchant S, Lin S-J et al. Outcomes and management costs in patients hospitalized for skin and skin-structure infections. *Am J Infect Control* 2011; 39: 42–9.
- Fung HB, Chang JY, Kuczynski S. A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Drugs* 2003; 63: 1459–80.
- Jones RN, Mendes RE, Sader HS. Cefazolin activity against pathogens associated with complicated skin and skin structure infections: results from an international surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl. 4): S17–31.
- Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of cefazolin tested against 10,956 organisms causing acute bacterial skin and skin structure infections in the United States medical centers (2012) [poster #C2e1628]. 53 ICAAC; Denver, CO, 2013.
- Anderson DJ, Sexton DJ, Kanafani ZA et al. Severe surgical site infection in community hospitals: epidemiology, key procedures, and the changing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1047–53.
- Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ et al. 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.
- Fry DE. The continued challenge of *Staphylococcus aureus* in the surgical patient. *Am Surg* 2013; 79: 1–10.
- King MD, Humphrey BJ, Wang YF et al. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2006; 144: 309–17.
- Awad SS, Elhabash SI, Lee L et al. Increasing incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: reconsideration of empiric antimicrobial therapy. *Am J Surg* 2007; 194: 606–10.
- Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666–74.
- Zervos MJ, Freeman K, Vo L et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 238–45.
- Mera RM, Suaya JA, Amrine-Madsen H et al. Increasing role of *Staphylococcus aureus* and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States: a 10-year trend of replacement and expansion. *Microb Drug Resist* 2011; 17: 321–8.
- Davis SL, Perri MB, Donabedian SM et al. Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1705–1711.
- Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (5): 592–8.
- Anderson DJ, Kaye KS, Chen LF et al. Clinical and financial outcomes due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection: a multi-center matched outcomes study. *PLoS One* 2009; 4: 8305.
- Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM et al. The role of the Pantone-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 43–54.
- Mazuski JE. Vancomycin-resistant *Enterococcus*: risk factors, surveillance, infections, and treatment. *Surg Infect* 2008; 9: 567–71.
- Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 690–8.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 18–55.
- Edelsberg J, Berger A, Weber DJ et al. 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: 160–9.
- Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Antimicrobial management of complicated skin and skin structure infections in the era of emerging resistance. *Surg Infect* 2005; 6: 283–95.
- Appelbaum PC. 2012 and beyond: potential for the start of a second pre-antibiotic era? *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2062–8.

37. Moellering RC Jr. The problem of complicated skin and skin structure infections: the need for new agents. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl. 4): S3–8.
38. Napolitano LM. Early appropriate parenteral antimicrobial treatment of complicated skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Surg Infect* 2008; 9 (suppl. 1): S17–27.
39. Moellering RC Jr. Current treatment options for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1032–7.
40. Moran GJ, Abrahamian FM, LoVecchio F et al. Acute bacterial skin infections: developments since the 2005 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *J Emerg Med* 2013; 44: 397–412.
41. Kosowska-Shick K, McGhee PL, Appelbaum PC. Affinity of ceftaroline and other beta-lactams for penicillin-binding proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1670–7.
42. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH et al; CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl. 4): S41–51.
43. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH et al; CANVAS 2 investigators. CANVAS 2: the second phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl. 4): S53–65.
44. Arbeit RD, Maki D, Tally FP et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673–81.
45. Davis SL, McKinnon PS, Hall LM et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1611–8.
46. Stevens DL, Herr D, Lampiris H et al; the Linezolid MRSA Study Group. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1481–90.
47. Weigelt J, Kaafarani HMA, Itani KM et al. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004; 188: 760–6.
48. Weigelt J, Itani K, Stevens D et al; the Linezolid CSSTI Study Group. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2260–6.
49. Stryjewski ME, Barriere SL, O’Riordan W et al. Efficacy of telavancin in patients with specific types of complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1496–1502.
50. Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1683–93.
51. O’Riordan W, Hopkins A et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections associated with surgical procedures. *Am J Surg* 2009; 197: 791–6.
52. Florescu I, Beuran M, Dimov R et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl. 1): S17e–28.
53. Stein GE, Smith CL, Missavage A et al. Tigecycline penetration into skin and soft tissue. *Surg Infect* 2011; 12: 465–7.
54. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new boxed warning. September 2013. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm369580.htm>
55. US Food and Drug Administration. Tygacil (tigecycline): label change increased mortality risk. September 2010. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm224626.htm>
56. Cai Y, Wang R, Liang B et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1162–72.
57. Moran GJ, Fang E, Corey GR et al. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 696–705.
58. Prokocimer P, De Anda C, Fang E et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 559–69.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ**

Белобородов Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vb\_beloborodov@mail.ru