

Местная антибактериальная терапия хирургических инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях: слагаемые успеха

А.В. Голуб, В.В. Привольнев

Кафедра общей хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России

Контакты: Алексей Викторович Голуб golub@antibiotic.ru

Инфекции кожи и мягких тканей являются самой частой причиной в структуре обращений за амбулаторной хирургической помощью. В статье обсуждаются требования, предъявляемые на современном этапе к антибактериальным лекарственным формам для местного применения с акцентом на текущее состояние чувствительности возбудителей к входящим в их состав антибиотикам.

Ключевые слова: хирургические инфекции кожи и мягких тканей, бацитрацин, неомицин, хлорамфеникол, антибактериальная терапия, раны, лечение ран

Topical antibacterial therapy for surgical skin and soft tissue infections in outpatient settings: summands of success

A.V. Golub, V.V. Privolnev

Department of General Surgery with Course of Surgery, Faculty for Advanced and Postgraduate Training of Specialists, Smolensk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Skin and soft tissue infections are the most common cause in the patterns of ambulatory surgery visits. The paper discusses the present-day requirements for topical antibacterial dosage forms with an accent on the current susceptibility of pathogens to the antibiotics entering into their composition.

Key words: surgical skin and soft tissue infections, bacitracin, neomycin, chloramphenicol, antibacterial therapy, wounds, wound treatment

Известно, что самой частой причиной обращения за хирургической помощью являются инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), составляющие до 38 % случаев только в отечественной амбулаторной практике и до 70 % в общей структуре первичных обращений к хирургу [1, 2]. Согласно общепринятой международной классификации, наибольшую долю среди таких нозологий занимают первичные неосложненные (рожа, целлюлит, фурункул, карбункул, гидраденит, неосложненные абсцесс и флегмона), а также вторичные (инфицированные раны, ожоги, трофические язвы) инфекции легкой и средней степени тяжести. Большинство из них (за исключением рожи и целлюлита) сопровождаются наличием раны (полученной случайно, развившейся естественно или в результате хирургического вмешательства) и, при отсутствии системных признаков микробного воспаления, не требуют системной антибактериальной терапии (АБТ). Лечение подобных состояний, как правило, комплексное, зачастую включающее первоочередную хирургическую обработку (санацию) как основной метод лечения и сопутствующую терапию, направленную на этиопатогенетические механизмы развития заболевания [2].

Отметим, что коррекция возможных системных нарушений (сахарный диабет, сосудистая недостаточность и др.), прямо или косвенно приведших к возникновению инфекций, является наряду с хирургической обработкой и местной терапией залогом благоприятного исхода и предупреждения рецидива [3]. Тем не менее далее остановимся лишь на физико-химических свойствах лекарственных средств для местного применения и требованиях к опциональной местной АБТ с учетом национальных данных по чувствительности возбудителей.

Современная концепция лечения ран

Залогом успешного лечения ран является дифференцированный подход к лечению в зависимости от этиологии и стадии раневого процесса. По-прежнему актуальной является теория влажного заживления раны, в связи с чем современные мази имеют гидрофильную (чаще полиэтиленгликолевую – ПЭГ) основу. Отечественная классификация течения раневого процесса (по Кузину) определяет следующие фазы раневого процесса: воспаления (заканчивающуюся очищением раны), регенерации (образования и созревания грануляций) и эпителизации (полного заживле-

ния) [4]. Альтернативная зарубежная классификация течения инфицированных ран (BYRP) более наглядна и построена по принципу мнемонического правила, когда каждая буква аббревиатуры означает характерный цвет раны в определенную фазу: В – black (черный цвет некроза), Y – yellow (желтый цвет гноя, фибрина), R – red (красный цвет грануляции), P – pink (розовый цвет молодого эпителия) [3]. Более того, в графическом виде данная классификация предусматривает выделение 3 степеней экссудации (слабо выраженной, умеренной, выраженной) каждой фазы раневого процесса. Понятно, что никакого противоречия между приведенными классификациями нет – более привычной для отечественных хирургов фазе воспаления соответствуют «В» и «Y», фазе регенерации – «R», а фазе эпителизации – «P».

Общими принципами лечения инфицированных ран являются:

- хирургическая обработка и этапные некрэктомии (если требуется);
- туалет раны и адекватное дренирование;
- ведение раны во влажной среде;
- применение оптимальных биоцидов (антисептиков или антибиотиков) для борьбы с инфекцией;
- использование современных перевязочных материалов в соответствии с фазами раневого процесса;
- транспорт в рану необходимых веществ с помощью перевязочного материала или лекарственных средств для местного применения в соответствии с фазами раневого процесса;
- иммобилизация пораженной области;
- коррекция системных нарушений, в том числе и локальной ишемии (если есть), приведших к образованию раны.

Требования к лекарственным средствам для местного применения

Ведение раны во влажной среде в большей степени способствует заживлению, именно поэтому множество современных средств для лечения ран имеют мазевую консистенцию и содержат в своей основе гидрофильный ПЭГ. Данная субстанция прекрасно справляется с задачей отведения экссудата из раны в фазу воспаления, тем не менее альтернативные лекарственные формы, например на основе крахмала, не менее успешно впитывают влагу (4,86 г жидкости на 1 г порошка) на протяжении времени между перевязками (24 ч) [5].

В стадии реорганизации рубца и эпителизации необходимость отвода экссудата перестает быть острой, а на первое место выходит задача защиты молодого эпителия и профилактики повторного инфицирования. В данной ситуации использование мазей на гидрофобной (жирной) основе становится оправданным и патогенетически обоснованным.

Как правило, имеющиеся на рынке лекарственные формы для местного применения не имеют четких показаний использования в той или иной фазе раневого процесса, что обуславливает обычное явление замены одного препарата на другой со временем, что нельзя признать удобным. Редким исключением является комбинация бацитрацина с неомицином, существующая в 2 лекарственных формах – порошка (на основе крахмала) и мази. Безусловным преимуществом существования 2 лекарственных форм является отсутствие необходимости принципиальной смены препарата в ходе клинической эволюции раны.

Важной составляющей лекарственных средств для местного применения также является компонент (представленный антисептиком, антибиотиком или активными ионами серебра), действие которого направлено против микроорганизмов. В обобщенном виде использование антисептиков для местного применения в целях борьбы с инфекцией более целесообразно, так как использование последних практически не сопровождается формированием устойчивости микроорганизмов. С другой стороны, положительные свойства антисептиков могут быть нивелированы их отрицательным влиянием на течение раневого процесса (повреждают грануляции, применение сопровождается болью, окрашивают ткани и т. д.) [3].

В общем виде требования к биоцидам можно представить следующим образом:

- проявляют активность в отношении возбудителей раневой инфекции;
- не повреждают грануляции и молодой эпителий (не использовать спиртовые растворы, перманганат калия; перекись водорода применять только в 1-ю фазу раневого процесса);
- применение не сопровождается болевыми ощущениями (исключить спиртовые растворы и контактный метод нанесения);
- не окрашивают ткани (бриллиантовая зелень, спиртовой раствор йода, перманганат калия затрудняют клиническую оценку раневого процесса).

Таким образом, большинству предъявляемых требований соответствуют немногие антисептики на основе хлоргексидина (только водный раствор!), повидон-йод и мирамистин [3]. На этом фоне лекарственные средства, содержащие антибиотики, могут выглядеть более предпочтительно, однако здесь необходимо учитывать следующий немаловажный момент – их местное использование сопровождается так называемым селективным давлением на возбудителей, что сопровождается закономерным ростом устойчивости патогенов и усугублением и без того печального состояния локальной и глобальной картины резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП) [6].

Для предупреждения подобного негативного явления необходимо соблюсти трудновыполнимое условие: антибиотик для местного применения не должен иметь форму для системного применения. Идеальным вариантом является принадлежность препарата к классу, системное использование которого не предусмотрено вовсе. В этом свете популярные мази с хлорамфениколом или левомецетином (Левомеколь, Левосин, Синтомицин), тетрациклином, гентамицином и т. д. должны иметь весьма ограниченные показания. Уникальные в своем роде бацитрацин и мупироцин, обладая достаточной шириной антибактериального спектра, не используются системно, что делает их практически идеальными для местного использования при ИКМТ. Бактерицидное (в отличие от бактериостатического у хлорамфеникола) действие бацитрацина теоретически препятствует распространению устойчивости к нему возбудителей.

Возбудители ИКМТ и их чувствительность к антибиотикам

Большинство неосложненных ИКМТ, возникающих вследствие нарушения защитных свойств кожи (абсцедирующий фурункул, карбункул, гидраденит, неосложненный абсцесс и флегмона), требующих умеренной хирургической активности как основного метода лечения, являются примерами мономикробной этиологии, когда основным патогеном выступают грамположительные кокки — *S. aureus* и *S. pyogenes*. Свежие травматические раны и ожоги, как правило, также инфицируются представителями микрофлоры кожи [2, 7].

Напротив, осложненные ИКМТ, сопровождающиеся развитием некрозов и, как правило, более глубоким проникновением инфекции (в амбулаторной практике — инфицированные трофические язвы, укусы человеком и животными, инфекции при синдроме диабетической стопы), а также некоторые неосложненные ИКМТ специфической локализации (перинанальная область) являют собой примеры с полимикробной этиологией. Разнообразные комбинации грамположительных кокков (стафило-, стрепто- и энтерококки) и энтеробактерий (кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры и др.) в возможной ассоциации с анаэробами (пептострептококки, бактероиды, фузобактерии, клостридии и др.) могут вызывать подобные состояния.

Этиологическая направленность АБТ является залогом благоприятного исхода инфекционного заболевания, однако рост устойчивости возбудителей к антибиотикам представляет сегодня глобальную проблему контроля любых инфекций и обуславливает большие трудности адекватного выбора АМП. В отношении ИКМТ проблему может представлять мировая тенденция распространения метициллин-резистент-

ного *S. aureus* (MRSA), устойчивого к большинству традиционно используемых антибиотиков [6, 8].

К счастью, национальная картина резистентности золотистого стафилококка, как основного возбудителя ИКМТ внебольничного происхождения, достаточно благоприятна. Согласно данным, полученным в НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности, частота выделения MRSA при внебольничных ИКМТ в России по состоянию на 2006 г. не превышала 3,8 %, а *S. pyogenes* по-прежнему сохраняет свою высокую природную чувствительность к бета-лактамам [9, 10].

Недавние исследования (2008–2011 гг.) чувствительности золотистого стафилококка у более узкой группы амбулаторных пациентов с неосложненными хирургическими ИКМТ показали еще более оптимистичные данные — частота выделения MRSA не превысила 1,7 %. Таким образом, наряду с бета-лактамами высокую активность по отношению к основному возбудителю продемонстрировали фторхинолоны (96,7 % для ципрофлоксацина) и аминогликозиды (97,8 % для гентамицина и неомицина). На этом фоне устойчивость золотистого стафилококка к хлорамфениколу составила 22 %, что не позволяет рекомендовать данный препарат как для системной, так и для местной терапии ИКМТ [11]. Полагаем, что именно широчайшее, зачастую бесконтрольное использование хлорамфеникола для системной терапии вкупе с лекарственными формами для местного применения в хирургической практике и привели к такому положению дел.

Сравнительная эффективность лекарственных форм с антибиотиками при ИКМТ

Самые достоверные данные касательно различных аспектов применения лекарственных средств получают в многоцентровых проспективных рандомизированных сравнительных исследованиях. Задачей именно такого исследования, проведенного в 6 крупных городах РФ, являлось сравнительное определение эффективности и безопасности комбинации бацитрацина с неомицином (Банеоцин® в форме порошка и/или мази) и хлорамфеникола (Левомеколь® 0,75 % мазь) при хирургических ИКМТ у амбулаторных пациентов. В исследование было включено 309 взрослых пациентов с абсцессами мягких тканей, фурункулами, гидраденитом, инфицированными травматическими и ожоговыми ранами легкой и средней степени тяжести. Этиологически значимыми были признаны 228 штаммов возбудителей, наиболее частыми из которых ожидаемо являлись золотистый стафилококк — 82,5 % (188/228) и пиогенный стрептококк — 5,3 % (12/228).

Клиническая эффективность режимов к 15-му дню оказалась сравнимой и составила 97,4 % для группы баноцина с неомидином и 94,8 % для группы хлорамфеникола. Тем не менее немаловажным является более быстрый ответ на терапию в группе использования комбинированного препарата и, как следствие, разрешение инфекционного процесса в более ранние сроки — доля излеченных к 8-му дню пациентов составила 82,7 против 68,6 % ($p = 0,004$) в группе хлорамфеникола. При оценке отдельных симптомов также было отмечено более раннее достоверное разрешение боли ($5,8 \pm 2,6$ против $6,6 \pm 3,2$ дня, $p = 0,02$) и гиперемии ($5,5 \pm 2,4$ против $6,3 \pm 3,0$ дня, $p = 0,01$) в группе комбинированного препарата.

Полученные к 8-му дню ранние результаты авторы связывают с низкой чувствительностью основного возбудителя — золотистого стафилококка — к хлорамфениколу (78 %) и высокой чувствительностью к компонентам комбинированного препарата — неомидину (97,8 %) и бацитрацину (минимальные подавляющие концентрации составляли 256 мг/л). Известно, что адекватная хирургическая санация очага является основополагающим моментом лечения хирургических ИКМТ, именно этим авторы объяснили сравнимые результаты лечения к 15-му дню (т. е. фактической склонностью к самоизлечению адекватно санированных хирургических ИКМТ в группе хлорамфеникола) [11]. На наш взгляд, немаловажную роль, определившую паритет конечного результата, сыграли и физические свойства мази с хлорамфениколом на гидрофильной ПЭГ-основе.

Аналогичные результаты были получены и в более раннем сравнительном исследовании эффективности 0,75 % мази хлорамфеникола и 2 % мази мупироцина при различных ИКМТ в амбулаторных условиях. Чувствительность *S. aureus* и *S. pyogenes* к хлорамфениколу тогда составила 66,9 и 81 % соответственно [12]. С практической точки зрения здесь необходимо уточнить, что, исходя из особенностей активности мупироцина в отношении MRSA, желателно использовать препарат в ситуациях, когда роль данного возбудителя установлена или риск его выделения достаточно велик (неблагоприятная локальная эпидемиология резистентности; инфекция, развившаяся в условиях стационара, и др.).

Определенный интерес представляют другие сравнительные и несравнительные отечественные исследования использования комбинации бацитрацина с неомидином в виде порошка и/или мази при различных хирургических ИКМТ. Обобщенно, применение

препарата у пациентов с острыми гнойными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, инфицированными ожогами и язвами венозной этиологии, пролежнями, нагноившимися послеоперационными ранами, синдромом диабетической стопы и т. д. является высокоэффективным и безопасным как само по себе, так и в сравнении с традиционными средствами (антисептики, хлорамфеникол) [5, 13–15].

Заключение

Местные лекарственные формы с антибактериальным компонентом занимают важное место в протоколах лечения хирургических ИКМТ. Тем не менее, при кажущемся на первый взгляд многообразии, с учетом современной концепции лечения инфицированных ран и требований, предъявляемых к подобным препаратам, выбор последних существенно ограничен.

Текущая картина чувствительности возбудителей внебольничных ИКМТ по-прежнему относительно благоприятна и позволяет использовать большинство доступных антибиотиков для системной АБТ. На этом фоне высокая устойчивость золотистого стафилококка как основного возбудителя ИКМТ к хлорамфениколу не позволяет далее рекомендовать препараты с этим антибиотиком в качестве эмпирической местной и системной этиотропной терапии. Настоящий уровень устойчивости *S. aureus* к хлорамфениколу обусловлен долгой историей в том числе и широчайшего местного применения препарата в ситуации объективного отсутствия альтернатив и дефицита информации о других средствах. Однако и в настоящий момент существует достаточно ограниченный круг современных лекарственных форм в виде порошка и мазей с действительно активными антибиотиками, не используемыми системно (бацитрацин, мупироцин). Применение последних не сопровождается риском селекции перекрестной устойчивости к другим АМП, что несомненно является существенным микробиологическим преимуществом.

Подходящий профиль активности и высокая чувствительность патогенов, соответствие требованиям, предъявляемым к местным лекарственным формам для терапии ИКМТ, в совокупности с имеющимися результатами качественных клинических исследований эффективности и безопасности позволяют рекомендовать лекарственные формы для местного применения комбинации бацитрацина с неомидином к более широкому использованию в амбулаторной хирургической практике.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Девятков В.А., Приб А.Н., Козлов А.В. и др. Пути улучшения амбулаторной помощи больным с хирургической инфекцией. Хирургия 1993;4:79–84.
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М.: Боргес, 2009. 89 с.
3. Привольнев В.В., Каракулина Е.В. Местное лечение ран и раневой инфекции. Клинический микробиологический журнал 2011;13:214–22.
4. Раны и раневая инфекция. Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченка. М.: Медицина, 1990. 592 с.
5. Блатун Л.А., Жуков А.О., Амирасланов Ю.А. и др. Клинико-лабораторное изучение разных лекарственных форм баноцина при лечении раневой инфекции. Хирургия 2009;9:63–9.
6. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клинический микробиологический журнал 2011;13:322–34.
7. DiNubile M.J., Lipsky B.A. Complicated infections of skin and skin structure infections: when infection is more than skin deep. J Antimicrob Chemother 2004;53:37–50.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
9. Nikulin A., Dekhlich A., Ivanchik N. et al. Susceptibility of Staphylococcus aureus in the community settings in Russia. 19th ECCMID, Helsinki, Finland, 16–19 May 2009. Poster# P1077.
10. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. Клинический микробиологический журнал 2005;7:154–66.
11. Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Эффективность и безопасность местного использования комбинации бацитрацина и неомицина в сравнении с хлорамфениколом в терапии неосложненных хирургических инфекций кожи и мягких тканей у взрослых амбулаторных пациентов. Клинический микробиологический журнал 2013;15:131–42.
12. Белькова Ю.А., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Сравнительная эффективность 0,75 % мази хлорамфеникола и 2 % мази мупироцина при лечении в амбулаторных условиях взрослых пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей. Клинический микробиологический журнал 2007;9:57–65.
13. Лисицын А.С., Рутович Н.В., Сабельников В.В. Опыт применения препарата Баноцин при лечении трофических язв венозной этиологии в амбулаторных условиях. Хирургия 2006;8: 59–62.
14. Хорук С.М., Кречиков В.А. Результаты применения комбинированного препарата бацитрацин + неомицин в послеоперационном периоде при проведении косметических операций по восстановлению дефектов мягких тканей челюстно-лицевой области. Хирургия 2008;12: 47–50.
15. Ширшов О.Н. Лечение гнойно-некротических ран с применением препарата Баноцин. Consilium Medicum (Хирургия) 2008;1:26–30.