

Глобальні клінічні настанови з лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин

Інфекції шкіри та м'яких тканин (ІШМТ) охоплюють різноманітні патологічні стани, які уражають шкіру та підшкірну клітковину, фасції або м'язи. Тяжкість ІШМТ варіює від простих поверхневих інфекцій до тяжких некротичних інфекцій, що зустрічаються значно рідше, але становлять небезпеку для життя. Всесвітнє товариство з невідкладної хірургії (WSES), Глобальний альянс з інфекцій у хірургії (GAIS), Європейське товариство з хірургічних інфекцій (SIS-E), Всесвітнє товариство з хірургічних інфекцій (WSIS) та Американська асоціація хірургії травми (AAST) спільно розробили й опублікували в 2022 році глобальні стандарти медичної допомоги при ІШМТ. У 2021 році також представлено оновлені рекомендації Товариства з хірургічних інфекцій (SIS) щодо зазначеної проблеми.

Пропонуємо ознайомитися з основними положеннями цих документів, зокрема, заслуговують на увагу рекомендації з вибору антибіотиків з урахуванням останніх даних про чутливість збудників і поповнення арсеналу новими молекулами.

Класифікація

Для опису ІШМТ використовують різні системи класифікації, включаючи такі характеристики, як анатомічне розташування, збудник(и), швидкість прогресування, глибина інфекції та тяжкість клінічних проявів. У 1998 році Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) класифікувало ІШМТ на дві широкі категорії для цілей клінічних випробувань, які оцінюють нові протимікробні засоби для їхнього лікування: неускладнені й ускладнені. До неускладнених ІШМТ належать поверхневі інфекції, як-от целюліт, прості абсцеси, імпетиго та фурункули. Ускладнені ІШМТ включають глибокі інфекції м'яких тканин, як-от некротичні інфекції, інфіковані виразки, інфіковані опіки та великі абсцеси, що потребують значного хірургічного втручання з дрениванням і санацією. У 2018 році FDA запровадило нове поняття «гостра бактеріальна інфекція шкіри та структур шкіри» (ABSSSI), щоб точніше визначити ускладнену інфекцію м'яких тканин для проведення реєстраційних випробувань. До ABSSSI належать целюліт / бешихове запалення, ранові інфекції та великі шкірні абсцеси. ABSSSI визначається FDA як бактеріальна інфекція шкіри з площею ураження ≥ 75 см² (розмір ураження вимірюється площею почервоніння, набряку або ущільнення).

Принцип контролю джерела інфекції

Укладачі глобальної клінічної настанови закликають в усіх випадках дотримуватися принципу контролю джерела інфекції, що включає дренивання інфікованих рідин, обробку інфікованих м'яких тканин, видалення інфікованих пристроїв або сторонніх тіл. Він також має містити певні заходи для виправлення будь-яких анатомічних порушень, що призводять до тривалого мікробного забруднення та відновлення оптимальної функції уражених сегментів. Контроль над джерелом є надзвичайно важливим і визначає результати лікування.

Сучасний арсенал та принципи вибору антибактеріальної терапії

Більшість інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСШ), які уражають здорову шкіру, спричиняються аеробними грампозитивними коками, зокрема *Staphylococcus aureus* і стрептококами. Серед ізолятів *S. aureus* із різною частотою виокремлюють бактерії, стійкі до метициліну (метицилін-резистентний *S. aureus* - MRSA). Іншими важливими збудниками ІШМТ є бета-гемолітичні стрептококи та грамнегативні бактерії.

Значна різниця в рівнях резистентності *S. aureus* до метициліну (або оксациліну) в пацієнтів із ІШМТ була відзначена між континентами та з найвищими показниками в Північній Америці (35,9%), за якою йдуть Латинська Америка (29,4%) і Європа (22,8%). Незважаючи на те що зазвичай MRSA передається під час контакту в лікарнях та інших медичних закладах, спостерігалася збільшення випадків інфікування MRSA у громаді (негоспітальний метицилін-резистентний *S. aureus* - CA-MRSA). CA-MRSA генетично відрізняється від госпітального MRSA (HA-MRSA), він стійкий до меншої кількості не бета-лактамічних антибіотиків і часто продукує цитотоксин - лейкоцидин Пантона - Валентина (PVL). Поширеність CA-MRSA також різна в усьому світі, коливається від <1% в одних країнах до >50% в інших, причому поширеність є вищою серед дітей, ніж серед дорослих.

Існують відмінності профілю збудників при некротичних ІШМТ. Некротичні інфекції м'яких тканин часто є полімікробними, розвиваються за участю більш вірулентних штамів, як-от стрептококи групи А, CA-MRSA і *Clostridium spp.*

Для лікування інфекцій, спричинених CA-MRSA, тривалий час використовувався кліндаміцин, проте стійкість до нього наразі є дуже поширеною. Як і пеніцилін, кліндаміцин має активність щодо стрептококів груп А і В та *S. aureus*, але практично не є активним щодо грамнегативних бактерій. Крім того, кліндаміцин - бактеріостатик; його застосування зумовлює високий ризик розвитку інфекції, викликані *Clostridium difficile*.

Кілька обсерваційних досліджень і одне невелике рандомізоване дослідження показали, що триметоприм/сульфаметоксазол

(TMP/SMX), а також доксициклін і міноциклін є ефективними проти CA-MRSA. Однак вони не мають активності щодо стрептококів груп А і В. Отже, якщо потрібне покриття і стрептококів, і MRSA, бажані варіанти пероральної терапії включають кліндаміцин, лінезолід/тедізолід у монотерапії або комбінацію TMP/SMX чи доксицикліну з бета-лактамічним антибіотиком (амоксациліном, цефалексином) або з азитроміцином у разі алергії на бета-лактами. Не втратили актуальності також і фторхінолони як альтернатива бета-лактамам, особливо в пацієнтів з алергією.

Протягом багатьох років глікопептиди були мікробіологічними агентами вибору при ускладнених грампозитивних інфекціях. Часте використання ванкоміцину як препарату вибору для лікування інфекцій, спричинених MRSA, ймовірно призвело до появи ізолятів зі зниженою чутливістю до ванкоміцину. На щастя, резистентність стафілококів до глікопептидів, як-от ванкоміцин-проміжний *S. aureus* (VISA) і ванкоміцин-резистентний *S. aureus* (VRA), залишається рідкісною.

Поява резистентності до глікопептидів, а також потреба в кращому проникненні до тканин сприяли розробці нових препаратів, активних проти грампозитивних бактерій, особливо для тяжких інфекцій.

Лінезолід вважається засобом вибору при ускладнених ІШМТ. Він має переваги, оскільки є ліпофільним препаратом із можливістю раннього переведення з внутрішньовенного введення на пероральний, причому пероральний препарат має дуже високу біодоступність, крім того, він інгібує синтез бактеріальних токсинів.

Даптоміцин має доведену ефективність у пацієнтів із грампозитивними ускладненими ППСШ, у т. ч. спричиненими MRSA. Показано, що даптоміцин досягає дуже високих концентрацій у шкірі та м'яких тканинах і чинить швидкий бактерицидний ефект.

Телаванцин є напівсинтетичним ліпоглікопептидом, похідним ванкоміцину; він схвалений FDA у 2009 році для лікування ускладнених інфекцій шкіри та структур шкіри, спричинених грампозитивними бактеріями, в т. ч. MRSA. Завдяки високому зв'язуванню з плазмовими білками, тривалому періоду напіврозпаду та тривалому постантибіотичному ефекту телаванцин є цінним поповненням терапевтичного арсеналу для боротьби з інфекціями, спричиненими резистентними грампозитивними патогенами, включаючи MRSA.

Цефтаролін - це оксिमіноцефалоспорин передового покоління широкого спектра дії, який має активність *in vitro* як проти метицилін-чутливого *S. aureus*, так і проти MRSA.

Нещодавно були схвалені нові препарати для лікування гострих бактеріальних інфекцій шкіри та структур шкіри, які мають важливі переваги проти MRSA, зокрема далбаванцин і тедізолід.

Тедізолід - новий оксацилінон із грампозитивною активністю, у т. ч. проти MRSA, можна вводити 1 раз на день у пероральній або внутрішньовенній формах. Далбаванцин - ліпоглікопептид II покоління, що покриває MRSA; вводиться внутрішньовенно 1 р/тиж.

Розглянемо рекомендації з антибактеріальної терапії найрозповсюджених в загальній практиці неускладнених ІШМТ.

Простий абсцес

Шкірні абсцеси - це скупчення гною в дермі та глибоких тканинах, обмежені певною ділянкою. Епідермоїдні кісти, які часто називають сальними кістами, зазвичай є наслідком інфікування волосисто-сальних залоз і можуть з'являтися будь-де на тілі. Фурункули - це поверхневі інфекції з нагноєнням волосяного фолікула, зазвичай викликані *S. aureus*.

Лікування полягає у хірургічному розрізі та дрениванні порожнини абсцесу. Антибіотикотерапію слід призначати при абсцесах >5 см у ділянці, яку складно дренивати (наприклад, на обличчі, руці та статевих органах), якщо немає відповіді на хірургічне лікування, при множинних локалізаціях та в пацієнтів з імуносупресією.

Цільовими збудниками є *S. aureus* і стрептококи. Емпіричні схеми антибіотикотерапії (за нормальної функції нирок) включають один із таких пероральних антибіотиків:

- амоксицилін-клавуланат по 1 г кожні 8 год;

- цефалексин по 500 мг кожні 6 год.
- У пацієнтів із ризиком CA-MRSA* слід додати один із таких пероральних антибіотиків:
- міноциклін 100 мг кожні 12 год;
 - доксициклін по 100 мг кожні 12 год;
 - триметоприм і сульфаметоксазол 160/800 мг кожні 12 год;
 - у пацієнтів з алергією на бета-лактами: кліндаміцин по 300 мг кожні 8 год.

Примітка: * тут і далі маються на увазі такі фактори ризику CA-MRSA:

- імунodefіцит;
- контакт із MRSA-інфекцією протягом останніх 12 міс;
- попередній прийом антибіотиків протягом 5 днів за останні 90 днів;
- відсутність відповіді на терапію першої лінії.

Бешихове запалення

Бешиха - це яскраво-червона, чутлива, болюча бляшка з чітко обмеженими краями, яка зазвичай спричинена стрептококами, частіше - *S. pyogenes*. Натомість *S. aureus* рідко викликає бешихове запалення.

Бешиха клінічно відрізняється від целюліту за такими двома ознаками:

- 1 при бешиховому запаленні ураження підняті над рівнем навколишньої шкіри;
- 2 бешихове запалення характеризується чіткою демаркаційною лінією між ураженою та неуряженою тканинами.

Лікування зазвичай є консервативним. Якщо наявні ознаки системного запалення, слід використовувати внутрішньовенні антибіотики. Емпіричні схеми антибіотикотерапії (за нормальної функції нирок) включають один із нижчезазначених режимів.

Амбулаторна терапія (або продовження після внутрішньовенної терапії)

Один із таких пероральних антибіотиків:

- амоксицилін-клавуланат по 1 г кожні 8 год;
- цефалексин по 500 мг кожні 6 год.

Пацієнтам із ризиком CA-MRSA (групи ризику описані вище) додайте один із таких пероральних антибіотиків:

- ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальної дози, потім 15-20 мг/кг кожні 12 год;
- міноциклін 100 мг кожні 12 год;
- доксициклін по 100 мг кожні 12 год;
- у пацієнтів з алергією на бета-лактами: кліндаміцин по 300 мг кожні 8 год.

Стаціонарна терапія

Один із таких внутрішньовенних антибіотиків:

- цефазолін по 2 г кожні 8 год;
- амоксицилін-клавуланат по 1,2/2,2 г кожні 8 год.

У пацієнтів групи ризику CA-MRSA додайте один із таких внутрішньовенних антибіотиків:

- ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальної дози, потім 15-20 мг/кг кожні 12 год;
- лінезолід 600 мг кожні 12 год.

Флегмона

Флегмона - це гостра бактеріальна інфекція здебільшого шкірних лімфатичних шляхів і підшкірної клітковини, яка на відміну від абсцесу не має чітко обмеженої локалізації, а схильна до поширення. Найчастіше уражає нижні кінцівки. Флегмона має місцеві ознаки запалення, як-от підвищення температури шкіри, еритема, біль, лімфангіт, а також часто викликає системні розлади з лихоманкою та підвищенням кількості лейкоцитів. Амбулаторне лікування можливе для пацієнтів із високою прихильністю до терапії, які не мають загальних ознак запалення або порушень гемодинаміки.

ТИПОВА (НЕГНІЙНА) ФЛЕГМОНА

Цільові патогени (*S. aureus* і стрептококи, CA-MRSA) є рідкісними.

Амбулаторна терапія (або продовження після внутрішньовенної терапії)

Один із таких пероральних антибіотиків (за нормальної функції нирок):

- амоксицилін-клавуланат по 1 г кожні 8 год;
- цефалексин по 500 мг кожні 6 год.

У пацієнтів групи ризику CA-MRSA (групи ризику описані вище) додайте один із таких пероральних антибіотиків:

- триметоприм і сульфаметоксазол 160/800-320/1600 мг кожні 12 год;
- міноциклін 100 мг кожні 12 год;
- доксициклін по 100 мг кожні 12 год;
- у пацієнтів з алергією на бета-лактами: кліндаміцин 300 мг кожні 8 год.

