

инфекции в хирургии

Том 7, Приложение №1, 2009

VII Всероссийская научно-практическая конференция
“Актуальные вопросы гнойно-септических
заболеваний и осложнений в хирургии,
травматологии и интенсивной терапии”

27–28 ноября 2008 г.

Москва

Симпозиум

*“Инфекции, вызванные резистентными
грамположительными бактериями,
в хирургической практике”*

Клиническое значение резистентности грамположительных бактерий Р.С.Козлов	3
--	---

Нозокомиальная пневмония: состояние проблемы в 2008 г. Д.Н.Проценко, Б.З.Белоцерковский	6
--	---

Значение грамположительных микроорганизмов в развитии хирургических инфекций кожи и мягких тканей А.О.Жуков, А.Б.Земляной, Л.А.Блатун, Р.П.Терехова, Н.Г.Аскеров	11
--	----



Глубокоуважаемые читатели!

Перед Вами первое приложение к нашему журналу, посвящённое актуальной проблеме клинической медицины – диагностике и лечению инфекций, вызванных резистентными грамположительными возбудителями. Исследования последних лет убедительно демонстрируют возрастающую роль грамположительных возбудителей хирургических инфекций и, прежде всего, метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA). Прогрессирующая частота выявления этих возбудителей, характеризующихся множественной устойчивостью к различным классам антимикробных препаратов, приводит к неудовлетворительным результатам лечения и увеличению летальности больных.

В основе настоящего приложения – выступления ведущих специалистов по данной проблеме на симпозиуме «Инфекции, вызванные резистентными грамположительными бактериями, в хирургической практике», который состоялся 28 ноября 2008 г. в рамках ежегодной конференции Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ). На симпозиуме был продемонстрирован мультидисциплинарный подход к проблеме, что является основой идеологии РАСХИ. Мы уверены в том, что научное и практическое сотрудничество хирургов, анестезиологов-реаниматологов, клинических микробиологов и фармакологов позволит эффективно решать проблемы хирургических инфекций.

*Председатели симпозиума:
чл.-корр. РАМН, профессор Е.Г. Григорьев
чл.-корр. РАМН, профессор Б.Р. Гельфанд*



Борис Романович Гельфанд, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, вице-президент РАСХИ

Евгений Георгиевич Григорьев, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН, директор Центра реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск



Роман Сергеевич Козлов, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии



Денис Николаевич Проценко, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ, зам. гл. врача по анестезиологии и реаниматологии ГКБ №7 Департамента здравоохранения г. Москвы



Александр Борисович Земляной, д.м.н., отделение гнойной хирургии Института хирургии им. А.В.Вишневского РАМН, Москва

Клиническое значение резистентности грамположительных бактерий

Р.С. Козлов

Директор НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ «ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

1. Представленные в настоящем сообщении данные по антибиотикорезистентности грамположительных бактерий являются плодом совместных усилий специалистов из разных регионов Российской Федерации, которые принимали участие в международных и национальных исследованиях антибиотикорезистентности, проводимых под эгидой Научно-методического центра по мониторингу антибиотикорезистентности (ЦМАР) Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию на базе НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ «ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).



2. Одним из основных направлений работы в области антимикробной химиотерапии является обучение врачей и фармацевтов: ознакомление с новыми данными в области антимикробной химиотерапии, создание и постоянное обновление отечественных клинических рекомендаций. При этом нельзя недооценивать важность информирования населения. К сожалению, при большом количестве публикаций по антибиотикам качество информации в прессе остается непозволительно низким. Крайне важно грамотно использовать прессу для повышения уровня информированности населения по проблемам антибиотикотерапии. Данная проблема осознаётся и на международном уровне: с 18 ноября 2008 г. проводится Европейский день знаний по антибиотикам, и, безусловно, нашей стране необходимо присоединяться к таким инициативам.

Проблема №1: недостаток знаний

**Учить не только врачей
и фармацевтов,
но и население**

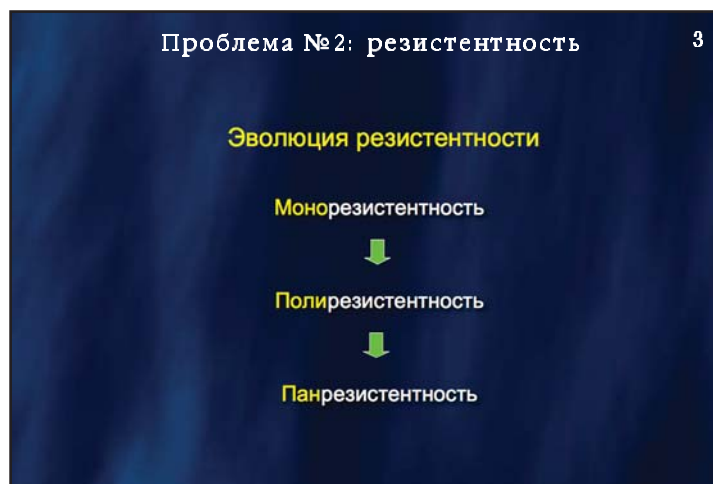
18 ноября
2008 г.

**EUROPEAN
ANTIBIOTIC
AWARENESS DAY**

3. Микроорганизмы эволюционируют, и если в 1940–1950 гг. мы имели дело с устойчивостью микроорганизмов к одному классу препаратов, в 1980–1990 гг. – к нескольким классам, то в XXI в. мы достаточно часто сталкиваемся с устойчивостью микроорганизмов ко всем известным классам антибактериальных препаратов.

Другой стороной данной проблемы является тот факт, что возбудители нозокомиальных инфекций более резистентны к антимикробным препаратам по сравнению с возбудителями внебольничных инфекций.

Проблема нозокомиальных инфекций никогда не будет решена, если мы не начнём их грамотную регистрацию. Хорошо известен тот факт, что в США ежегодно регистрируется около 2 млн нозокомиальных инфекций, в то время как в России – 30 тыс. Предполагаемое же количество составляет 2–2,5 млн (Сёмина Н.А. и др. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2006; 4: 22–26).



4 Проблемные грамположительные микроорганизмы

S. aureus

- MRSA (включая CA-MRSA)
- VISA
- VRSA

Enterococcus spp.

- резистентность к пенициллинам
- резистентность к аминогликозидам
- резистентность к ванкомицину

4. Американское общество инфекционных болезней (IDSA) в 2004 г. опубликовало отчет, в который вошел список микроорганизмов, представляющих самую большую терапевтическую проблему: *Enterobacteriaceae* (с продукцией β -лактамаз расширенного спектра – БЛРС), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, ванкомицин-резистентный *Enterococcus faecium*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Aspergillus* spp. Особого внимания с точки зрения клинической значимости и уровня антибиотико-резистентности заслуживают два микроорганизма: MRSA и *Enterococcus* spp. Согласно предварительным данным российского исследования РЕВАНШ (2006–2007 гг.), в структуре этиологических факторов нозокомиальной инфекции MRSA составляет 18,8%, а *Enterococcus* spp. – 5,7%.

5 MRSA является важнейшей проблемой, которая имеет тенденцию к росту во всем мире



5. В основе резистентности MRSA лежит изменение мишени действия β -лактамов. Механизм действия β -лактамов заключается в создании стабильного комплекса с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ), что приводит к ингибированию финальной стадии биосинтеза пептидогликана бактериальной стенки. Резистентные штаммы бактерий продуцируют ПСБ-2', который имеет низкую аффинность к β -лактамам.

Особая значимость MRSA связана с тем, что часто метициллин-резистентность является маркером полирезистентности и ассоциирована с резистентностью к аминогликозидам, линкозамидам, фторхинолонам. Кроме того, MRSA имеет тенденцию к эпидемическому клональному распространению, что делает данную проблему крайне важной.

В 2005 г. в США было зарегистрировано 94 360 жизнеугрожающих инфекций, вызванных MRSA, результатом которых стало 18 650 летальных исходов. Это больше, чем летальность от СПИДа – 16 000 (Klevens RM et al. JAMA 2007; 298: 1763–1771).

6 Резистентность (%) нозокомиальных штаммов *S. aureus* в России



6. В 2000–2001 гг. в России было проведено проспективное многоцентровое исследование СтЭнт, целью которого было изучение активности антимикробных препаратов в отношении госпитальных штаммов *S. aureus*. Из 879 включенных в исследование штаммов 34% составили метициллин-резистентные, при этом полученные в ходе исследования данные подтверждают наличие ассоциированной с MRSA полирезистентности.

Линезолид стал тем препаратом, к которому не было выявлено резистентных штаммов *S. aureus*.

7. Наиболее высокая встречаемость (36,6–89,5%) MRSA отмечена в стационарах, где преобладает клинический материал из ожоговых, ортопедических и реанимационных отделений.

Распространенность MRSA значительно варьирует в разных стационарах – от 0 до 89,5% и зависит от локальных особенностей применения антибиотиков и нозологического профиля пациентов.

Не было выявлено зависимости распространенности MRSA от географической локализации стационара.



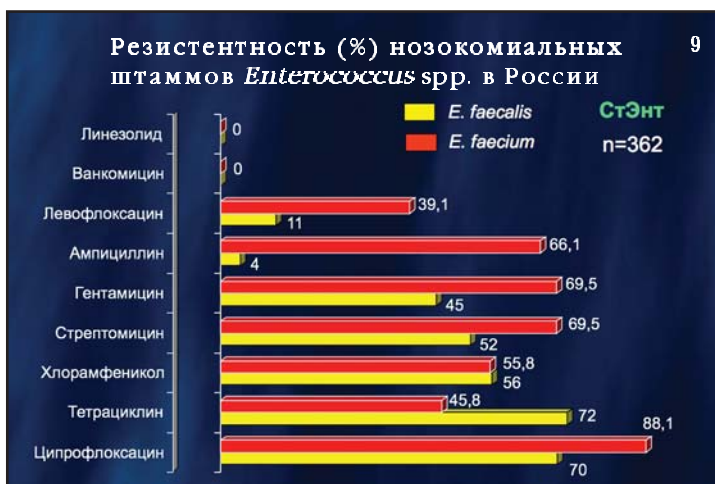
8. По результатам многоцентрового проспективного микробиологического исследования РЕЗОРТ, распространённость MRSA в российских отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 49,9%. Полученные данные свидетельствуют о росте доли MRSA по сравнению с 2000–2001 гг., когда такие штаммы составляли в среднем 34%.

Исследованные нозокомиальные *S. aureus* (включая MRSA) сохраняли 100%-ную чувствительность к линезолиду и ванкомицину. Высокой активностью в отношении данных штаммов также обладали фузидин и ко-тримоксазол (99,6 и 97% чувствительных штаммов соответственно). Резистентность к рифампицину, по данным исследования РЕЗОРТ, составила 20,3%, а среди штаммов MRSA – 33,7%, в то время как в 2000–2001 гг. рифампицин был активен в отношении 96% нозокомиальных штаммов *S. aureus*.



9. Значение *Enterococcus* spp. при нозокомиальных инфекциях определяется не столько распространённостью данного возбудителя (около 5%), сколько его резистентностью к наиболее часто назначаемым в клинике препаратам. Энтерококки обладают природной резистентностью к цефалоспорином, а также могут вырабатывать устойчивость практически ко всем классам антибиотиков, включая пенициллины, аминогликозиды и гликопептиды. Существуют единичные штаммы, резистентные к ванкомицину (фенотипы VanA, VanB и VanC). Все штаммы *Enterococcus* spp. чувствительны к линезолиду.

Наиболее часто из энтерококков выделяются *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Микробиологическая лаборатория должна уметь выявлять и различать данные штаммы, так как это имеет первостепенное клиническое значение. *E. faecium* отличается более высокой резистентностью к антибиотикам. Так, 66% штаммов *E. faecium* и только 4% *E. faecalis* были устойчивы к ампициллину, чувствительность к другим антибиотикам также различается, хотя и не столь существенно.





10. Хорошо известен тот факт, что в России существует высокая резистентность при сравнительно низком уровне потребления антибиотиков. Этот факт парадоксален лишь отчасти. Возможное объяснение такого явления – недостаточное и несвоевременное использование «работающих» антибиотиков, которые имеют хорошую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности использования при определенной патологии. К препаратам, которые мы используем неоправданно мало, относятся оксазолидиноны (линезолид), цефоперазон/сульбактам (сульперазон) и карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем и дорипенем). Сложившаяся к настоящему времени ситуация с резистентностью микроорганизмов диктует необходимость их более широкого использования.

Проблема антимикробной резистентности не может быть решена без разработки национальной стратегии применения антимикробных препаратов, исходящей из региональных и локальных особенностей резистентности.

Нозокомиальная пневмония: состояние проблемы в 2008 г.

Д.Н. Проценко, Б.З. Белоцерковский
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ; ГКБ №7, Москва

1

Нозокомиальная пневмония (НП)

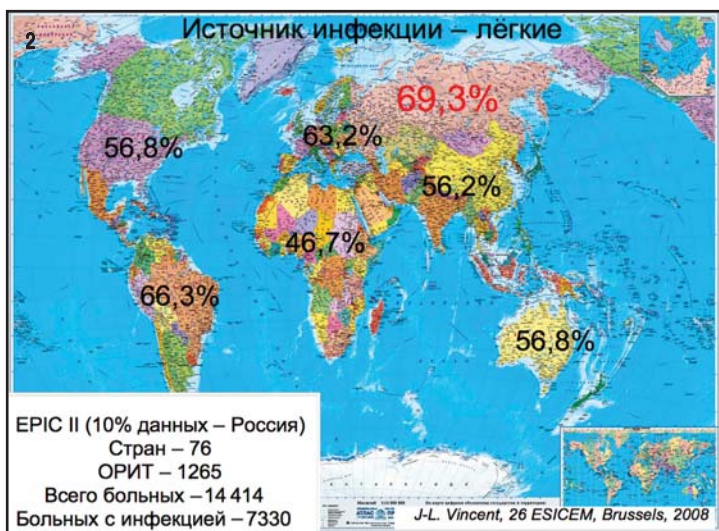
Острое инфекционное заболевание, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов лёгких и наличием внутриальвеолярной экссудации, возникшее через 48 ч и более после госпитализации (или в течение первых 7 дней после выписки из стационара)

НП, связанная с ИВЛ
(НП_{ИВЛ} = VAP)

Пневмония, возникающая через 48 ч и более после интубации трахеи и начала ИВЛ

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких.

1. В настоящее время чётко сформулированы определения случаев, когда инфекционное заболевание лёгких трактуют как нозокомиальное.



2. Неуклонный рост интереса клиницистов и исследователей к проблеме НП объясняется, в первую очередь, распространённостью этого осложнения. Так, по данным эпидемиологического исследования ЕПИС II, в которое были включены более 14 тыс. пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), продемонстрировано, что каждый второй больной имеет признаки инфекции. При этом у 70% больных источником инфекции являются лёгкие.

3. Многочисленными исследованиями выявлены факторы риска, которые обуславливают развитие НП у пациентов как в стационаре, так и в отделении реанимации. Важным обстоятельством оказывается то, что практически все эти факторы риска можно встретить у пациента, который находится на лечении в ОРИТ.

(OR – относительный риск; CI – доверительный интервал.)

Факторы риска развития НП_{ивл} (по данным 17 исследований, 1999–2006 гг)

3

Фактор риска	OR (95%CI)
Сердечно-лёгочная реанимация	5,13 (2,14–12,26)
Длительная седация	4,40 (1,83–10,59)
Интубация трахеи	7,6 (2,51–12,24)
ИВЛ более 48 ч	3,7 (1,98–11,04)
Оценка по шкале Глазго менее 9 баллов	6,78 (2,12–10,68)
Аспирация	9,2 (2,28–12,44)
Оперативное вмешательство	4,2 (2,16–11,92)

4. Вместе с тем, актуальность проблемы обусловлена не только дополнительными высокими затратами на лечение этой популяции больных, но, в первую очередь, тем, что НП часто становится той проблемой, с которой невозможно справиться, и именно она является причиной смерти в отделении интенсивной терапии. Безусловно, экономические аспекты тоже остаются актуальными. Увеличение длительности лечения в ОРИТ приводит к увеличению длительности пребывания в стационаре в целом.

Госпитальная пневмония/НП_{ивл}

4

- Атрибутивная летальность – 20–33%
- Увеличивает длительность лечения в ОРИТ на 4,3–6,1 дня, в стационаре – на 4–9 дней
- Дополнительные затраты на лечение

Tablan OC. MMWR Recomm Rep. Mar 26 2004; 53(RR-3): 1–179.

5. Выделяют несколько кардинальных направлений оптимизации лечения НП. Это диагностика, использование балльной оценки тяжести состояния больного, рациональная адекватная стартовая антимикробная терапия, внедрение чёткого протокола с учётом возможностей конкретной клиники.

Нозокомиальная пневмония

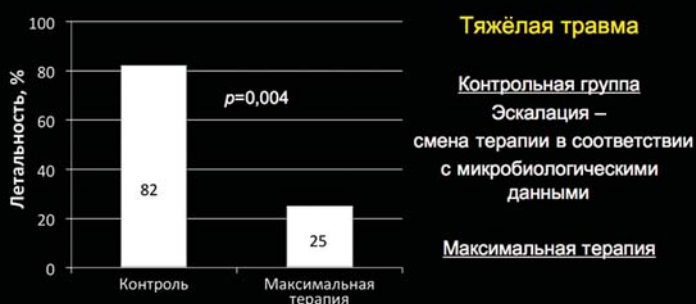
5

Диагностика

- Микробиологические исследования – до начала антибактериальной терапии
- Количественная культуральная техника забора материала для микробиологического исследования
- Диагностическая значимость и точность небронхоскопических методов забора биоматериала сопоставима с бронхоскопическими методиками (однако проще и дешевле)
- Для диагностики и мониторинга целесообразно использовать интегральные системы-шкалы (ДОП или SPIS)
- Использование биомаркеров (PCT, TREM-1)

6

Стартовая антимикробная терапия и тяжесть состояния



А.И. Ярошецкий, Д.Н. Проценко, Б.Р. Гельфанд и др.
Анестезиология и реаниматология, 2006, №6

6. Что даёт объективная оценка тяжести состояния? В сравнительном исследовании, проведённом в нашей клинике – ОРИТ ГКБ №7 ДЗ г. Москвы, продемонстрировано, что оценка тяжести пневмонии и назначение максимальной эмпирической антимикробной терапии наиболее тяжёлой популяции пациентов, которые находятся в ОРИТ, с тяжестью состояния более 15 баллов по шкале APACHE, позволяя достоверно снизить летальность у пациентов с НП. Одним из значимых условий, определяющих успех максимальной эмпирической антимикробной терапии, является использование препаратов, активных в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных полирезистентных возбудителей.

7

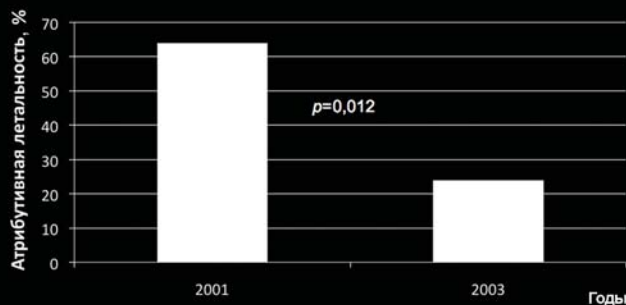
«Клинический» протокол лечения НП_{ивл}



7. На кафедре анестезиологии и реаниматологии РГМУ разработан и активно используется клинический протокол диагностики и лечения НП. При наличии клинических признаков пневмонии (гипертермия, лейкоцитоз, гнойный характер мокроты, определённые изменения на рентгенограмме грудной клетки), первым делом производится забор материала для микробиологического исследования. Следующим важным этапом является микробиологический мониторинг, данные которого позволяют с высокой степенью надёжности назначить адекватную стартовую антимикробную терапию до получения результатов микробиологического анализа. После этого, если лаборатория даёт положительную культуру и идентифицирует её чувствительность, проводится модификация лечения или, в случаях отсутствия микробиологического подтверждения НП или при выявлении альтернативных причин и подозрительных клинических признаков, антимикробная терапия отменяется.

8

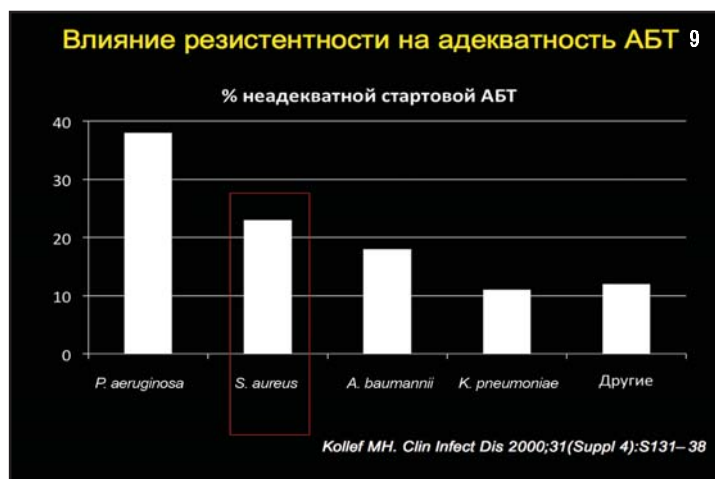
Результаты стандартизации



Д.Н. Проценко и др. Инфекция и антимикробная терапия, 2005

8. Такой подход – с использованием протокола позволил достоверно в несколько раз снизить атрибутивную летальность у пациентов, находящихся в ОРИТ на продлённой ИВЛ.

9. Почему реаниматологам необходимо ежедневно сотрудничать с микробиологами и клиническими фармакологами? Потому что резистентность возбудителя влияет на результаты лечения и летальность. Существуют два основных возбудителя – золотистый стафилококк и синегнойная палочка, при которых удельный вес неадекватной стартовой АБТ наиболее высок.



10. Микробиологический мониторинг является одним из определяющих факторов адекватности стартовой антимикробной терапии. Возникает вопрос: какой микробиологический мониторинг наиболее важен – локальный или многоцентровой? Если у вас нет микробиологической лаборатории, целесообразно ориентироваться на данные многоцентровых исследований. Тем не менее для разрешения конкретной клинической ситуации в конкретном отделении реанимации необходимо использовать локальный микробиологический мониторинг.

Аксиома 10

Микробиологический мониторинг – один из определяющих факторов адекватности стартовой антимикробной терапии

Микробиологический мониторинг

Локальный? Многоцентровой?

11. По данным многоцентрового российского исследования, частота выделения MRSA в ОРИТ составляет 50%, т.е. каждый второй золотистый стафилококк, который выделяется у пациентов в ОРИТ, характеризуется резистентностью к оксациллину.



12. Данные микробиологического мониторинга в ОРИТ ГКБ №7: частота выделения MRSA у пациентов составляет 83,3%. Это не может не диктовать условия определения стартовой эмпирической АБТ.



13

«Проблемные» возбудители – MRSA

Эффективны:

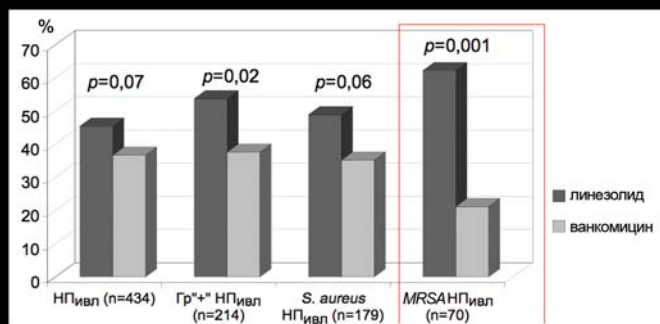
Линезолид
Ванкомицин

13. Это та ситуация, когда имеется два препарата с доказанной эффективностью – линезолид и ванкомицин.

14

Клиническая эффективность линезолида

Анализ 434 больных с НП_{ивл}
404 больных с критериями сепсиса
Достоверно большая эффективность линезолида в сравнении
с ванкомицином при НП_{ивл}, вызванной MRSA



Kollef M et al. ICM 2004; 30: 388–94.

14. Однако кроме микробиологической эффективности важен клинический результат. В этой ситуации необходимо опираться на доказательную медицину, которая демонстрирует, что у пациентов с MRSA, который выделен как возбудитель госпитальной пневмонии, безусловно, линезолид имеет определённые преимущества. А у больных с НП_{ивл}, вызванной MRSA, клиническая эффективность линезолида в 3 раза выше, чем у ванкомицина.

15

Безопасность

Мультивариантный анализ:
антибактериальная терапия ванкомицином
является независимым фактором прогрессирования
острой почечной недостаточности
(OR 4,99; 95% CI 1,89–13,76)

Stryjewski ME, Szczech LA, DK et al. Clin Infect Dis. 2007; 15(4): 190–6.

15. Безусловно, также важна микробиология, но как врачи-клиницисты мы должны думать ещё и о безопасности больного, когда назначается большое количество лекарственных препаратов. Нужно думать, насколько безопасна та стартовая терапия, которая назначается. Мультивариантный анализ большого числа больных с госпитальной пневмонией, которых лечили ванкомицином, демонстрирует, что назначение этого препарата, к сожалению, является независимым фактором прогрессирования острой почечной недостаточности (ОПН) у больных в ОРИТ.

16

Максимальный принцип стартовой эмпирической терапии

- Жизнеспасающая стратегия
- Рекомендуемые режимы терапии тяжёлой госпитальной инфекции:

Меропенем
Имипенем (при отсутствии риска *P. aeruginosa*)
Цефоперазон/сульбактам
+ Линезолид или ванкомицин (риск ОПН)
Риск грибковой инфекции: вориконазол или флуконазол

Д.Н. Проценко, 2008

16. Таким образом, подводя итоги по проблеме лечения НП, особенно НП, связанной с проведением ИВЛ, следует отметить, что сейчас наиболее значимое место занял принцип максимальной стартовой эмпирической АБТ, поскольку это жизнеспасающая стратегия. На слайде представлены рекомендательные режимы терапии тяжёлой госпитальной пневмонии у больных в стационаре. Это карбапенемы, цефоперазон/сульбактам (если проводится мониторинг и есть уверенность в его эффективности). Это необходимость назначения линезолида или ванкомицина у лиц с риском выделения MRSA, не забывая о грибковых инфекциях.

Значение грамположительных микроорганизмов в развитии хирургических инфекций кожи и мягких тканей

А.О. Жуков, А.Б. Земляной, Л.А. Блатун, Р.П. Терехова, Н.Г. Аскеров
Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) – наиболее частая причина обращения больных в хирургический стационар или поликлинику. В 2004 г. во Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании 1,3 млн пациентов были госпитализированы по поводу ИКМТ, в том числе целлюлита (52,7%), локальной хирургической инфекции (15,8%), диабетической стопы (15,3%), пролежней (12%) и травматических ран (4,2%) (Pulgar S. et al. The epidemiology of hospitalised cases of skin and soft tissue infection in Europe/18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Barcelona, Spain, 19–22 April 2008).

Хирургические ИКМТ как осложнение встречаются у 2,6% оперированных пациентов, занимают 3-е место среди всех нозокомиальных инфекций (14–16%) и являются наиболее частыми среди нозокомиальных инфекций у хирургических больных (38%). Следствие этого – увеличение продолжительности пребывания пациента в стационаре в среднем на 7,3 дня и повышение затрат на одного пациента на 3152 дол. США (Mangram A.J. et al. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1999).

2. Некротические ИКМТ характеризуются быстро прогрессирующим некрозом, который может вовлекать кожу, подкожную клетчатку, фасцию и мышцы, и сопровождаются выраженной интоксикацией, а в наиболее тяжелых случаях – органной дисфункцией.

При таких неосложненных ИКМТ, как пиодермия, фурункулы, абсцессы, наиболее часто выделяемыми возбудителями являются грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus pyogenes*), причем уровень метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) в этих случаях невысок.

При флегмонах, гнойных ранах, трофических язвах и пролежнях грамположительные и грамотрицательные (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter* spp.) микроорганизмы выделяются в равной степени, при этом достаточно велико количество MRSA.

3. В подавляющем большинстве случаев в медицинские учреждения поступают пациенты, имеющие некротическое поражение мягких тканей, вызванное ассоциированной аэробной и анаэробной микрофлорой. Большое значение для развития тяжелых форм ИКМТ имеют дополнительные условия, которые приводят к формированию вторичного иммунодефицита: длительные хирургические вмешательства, разможенные ткани, нарушенное кровоснабжение и др. Эти условия могут возникнуть на фоне ряда заболеваний: сахарного диабета, злокачественных опухолей, коллагенозов, лейкозов.

Классификация инфекций кожи и мягких тканей (FDA)

Неосложнённые – поверхностные инфекции, для лечения которых достаточно рассечения гнойного очага:

- абсцесс
- импетиго
- фурункулы
- целлюлит

Осложнённые – глубокие инфекции, требующие проведения обширного хирургического вмешательства:

- обширные инфицированные язвы
- обширные абсцессы, раны, флегмоны
- инфекции диабетической стопы
- некротические инфекции

Уровни поражения и выделяемая микрофлора

Некротический целлюлит	Чаще <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium</i> spp.	Реже <i>Bacteroides</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>S. epidermidis</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Zygomycetes</i> , <i>Aeromonas</i> spp.
Некротический фасцит	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.	<i>Proteus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Zygomycetes</i> , <i>Vibrios</i>
Некротический миозит/мионекроз	<i>Clostridium perfringens</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Clostridium</i> spp.

Burchard, McManus, Bohmen and Davis Sepsis 1996; 2: 79–87.

Дополнительные условия развития тяжелых форм ИКМТ

1. Хирургические вмешательства и травмы
2. Патологические состояния:
кровопотеря, шок, голодание, переохлаждение, переутомление, местные нарушения кровообращения, нарушения иммунитета после применения цитостатиков, глюкокортикоидов, лучевая терапия
3. Сопутствующие заболевания:
сахарный диабет, злокачественные опухоли, коллагеноз, лейкоз

4 Предпосылки развития острых гнойных заболеваний

У наркоманов высокий риск развития острых гнойных заболеваний мягких тканей связан с:

- подкожным или внутримышечным введением наркотических препаратов
- многократным использованием грязных игл
- большой частотой инъекций
- забором крови перед введением наркотиков

У бомжей и наркоманов риск развития острых гнойных заболеваний кожи и мягких тканей связан с:

- несоблюдением санитарно-гигиенических норм
- сопутствующими заболеваниями (СПИД, гепатиты, туберкулёз)

4. Отдельной группой повышенного риска развития ИКМТ являются больные наркоманией и лица без определённого места жительства (бомжи).

По данным органов здравоохранения РФ, число наркоманов в России на 2001 г. составило более 2,2 млн человек, а на 2004 г. – более 4 млн человек. В 2006 г. от передозировки наркотиков в России умерли около 100 тыс. человек (Садикова Н.В., Шуляк Ю.А. и соавт., 2006; Быкова А., 2006).

По неофициальным источникам, численность бомжей составляет 10% городского населения, или 3–4 млн человек (Бионышев М.Е., 2003). Количество официально зарегистрированных бездомных в России достигает 350 тыс. человек (по данным МВД РФ), при этом только для 5% бомжей бездомность стала осознанным жизненным выбором.

Гнойные заболевания и осложнения – ведущие причины неоднократных госпитализаций среди бомжей и наркоманов. Наиболее частыми гнойными заболеваниями являются флегмоны и абсцессы (89%), ведущую роль в патогенезе которых играет *S. aureus*, в том числе его метициллинрезистентные штаммы. Так, по данным эпидемиологических исследований, в клиниках США частота выделения MRSA у наркоманов с ИКМТ составляет 68,1% (Cohen A.L., Shuler C., Allister S.Mc, 2007), по данным нашего исследования – 28,57% (Фурса А.А., Земляной А.Б., 2008). Необходимо принять во внимание, что частые госпитализации данного контингента пациентов, их миграция по лечебным учреждениям приводят к значительному распространению инфекций.

5. В 2007 г. в 215 странах были зарегистрированы 246 млн больных сахарным диабетом в возрасте 20–79 лет. К 2025 г. прогнозируется увеличение числа больных сахарным диабетом до 380 млн. Для таких больных характерны различные инфекционные осложнения.

Синдром диабетической стопы (СДС) занимает одно из ведущих мест среди инвалидизирующих хронических осложнений сахарного диабета. На лечение больных с язвами нижних конечностей расходуется 12–15% ресурсов обеспечения всех больных сахарным диабетом, а в развивающихся странах – 40% (European consensus DFG, 2007). Развитие гнойно-некротического процесса в 50–75% случаев приводит к нетравматическим ампутациям. Инфекция как причина ампутации у больных сахарным диабетом встречается в 3,5 раза чаще, чем у больных без диабета (Shan B., Nux J. Diabetes care 2003; 26(2); Tentolouris N., Al-Sabbagh S., Walker M. Diabetes care 2004; 27: 1598–604).

Микробный пейзаж гнойно-некротических очагов у больных сахарным диабетом носит поливалентный характер. Спектр патогенной микрофлоры язвенного дефекта зависит от формы и глубины поражения, предшествующей АБТ и длительности пребывания в стационаре. Так, на начальных стадиях заболевания, в период до госпитализации преобладают грамположительные микроорганизмы; при хронизации патологического процесса, проведении антибактериального лечения результаты бактериологических исследований показывают наличие смешанной аэробно-анаэробной флоры, при этом часто присутствуют резистентные к антибиотикам микроорганизмы.

5 Основные возбудители при различных клинических проявлениях СДС

Клинические формы СДС	Основные возбудители
Целлюлит без открытой кожной раны	<i>S. aureus</i> , β -hemolytic <i>Streptococcus</i>
Инфицированные язвы стопы с чувствительностью к простым антибиотикам	<i>S. aureus</i> , β -hemolytic <i>Streptococcus</i>
Инфицированные язвы стопы, хронические или ранее леченные антимикробными препаратами	Полимикробная микрофлора: <i>S. aureus</i> , β -hemolytic <i>Streptococcus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Длительно не заживающие язвы стопы на фоне продолжительной антимикробной терапии с использованием препаратов широкого спектра действия	Полимикробная этиология (часто полирезистентные штаммы): аэробные грамположительные кокки (<i>S. aureus</i> , в том числе MRSA, coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococci</i>), <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , грибы
Распространённый некроз или гангрена стопы с характерным зловонным запахом	Смешанная микробная флора: грамположительные кокки (включая MRSA, <i>Enterococcus</i>), <i>Enterobacteriaceae</i> , неферментирующие грамотрицательные палочки, облигатные анаэробы

Lipsky B. Clin Infect Dis, 2004

6. Больные сахарным диабетом относятся к группе пациентов с высоким риском развития MRSA-инфекции. Факторы риска для этих пациентов – неоднократные продолжительные госпитализации, длительно существующие раны, многократное проведение инвазивных процедур, частое применение антибиотиков широкого спектра действия.

Наличие MRSA усугубляет течение основного заболевания. При консервативном лечении время заживления ран у больных с MRSA составляет 35,4 нед, тогда как без MRSA – 17,8 нед (Tentolouris N., 1999). При консервативном лечении частота заживления ран у больных с MRSA достигает 20%, без MRSA – 65% (Wagner A., 2001). Летальность у больных с MRSA составляет 21%, в то время как при наличии антибиотикочувствительных штаммов *S. aureus* – 8% (R. Rubin, J, 1999).



7. Определяющее влияние на течение раневого процесса оказывает своевременная хирургическая обработка гнойного очага с последующим проведением рациональной терапии и местным лечением с использованием современных перевязочных средств. До получения результата микробиологического исследования проводится эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ) с учётом возбудителей, наиболее часто выделяемых из гнойно-некротических очагов у больных сахарным диабетом.

Эмпирическая АБТ при инфекции, вызванной грамположительной микрофлорой (монокультура) 7

<i>Staphylococcus aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Цефалоспорины I и II поколения
<i>Enterococcus spp.</i>	

8. При полимикробной инфекции эмпирическая антимикробная терапия может проводиться в режиме моно- и комбинированной терапии. В качестве препаратов выбора для монотерапии целесообразно применение имипенема, меропенема, цефоперазона/сульбактама (сульперазона). В режиме комбинированной терапии эффективны фторхинолоны или цефалоспорины III–IV поколения, клиндамицин, аминогликозиды, ингибиторозащищённые пенициллины.

Схема проведения эмпирической АБТ при полимикробной инфекции 8

Монотерапия: - имипенем - меропенем - цефоперазон/сульбактам (сульперазон)
Комбинированная терапия: - амоксициллин/клавуланат + нетилмицин + клиндамицин - метронидазол + ципрофлоксацин - клиндамицин + ципрофлоксацин - клиндамицин + нетилмицин + диоксидин
При генерализации грибковой инфекции: - амфотерицин Б - флуконазол - кетоконазол

АБТ при ИКМТ, вызванных MRSA

9

Проникновение в ткани
(ткань/плазма, %)

Ткань	Ванкомицин, %	Линезолид, %
Кости	7–13	60
Мышцы	30	94
Перитонеальный диализат	20	61

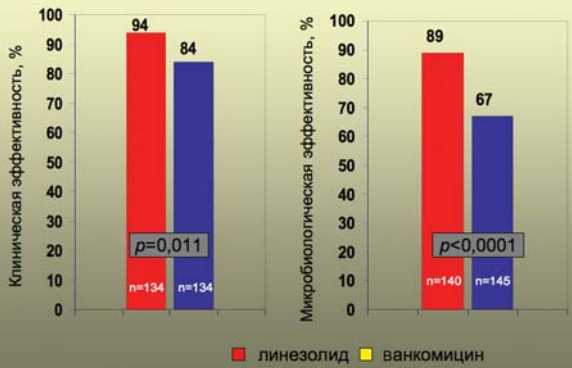
Albanese 2000; Willson 2000; Conte 2002.

9. Основными препаратами для лечения MRSA-инфекции являются линезолид и ванкомицин. Согласно международным рекомендациям, линезолид – препарат выбора при ИКМТ среднего и тяжёлого течения. Применение ванкомицина возможно при развитии тяжёлого сепсиса или септического шока.

Важными аспектами выбора лекарственного средства являются его фармакокинетические свойства. Линезолид обладает высокой способностью проникновения в ткани, что делает его препаратом выбора при лечении ИКМТ и в случае критической ишемии ткани при нарушенной макро- и микроциркуляции.

10

Сравнительная клиническая
и микробиологическая эффективность
линезолида и ванкомицина



Weigelt J et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 2260–667.

10. Данные сравнительного исследования клинической и микробиологической эффективности линезолида и ванкомицина у пациентов с инфекциями, вызванными MRSA, показали достоверное преимущество линезолида.

Линезолид в сравнении с гликопептидами/
β-лактамами при лечении грамположительной
бактериальной инфекции

11

Study	Pneumonia		Bacteraemia		Skin and soft-tissue infections	
	Linezolid	Comparator	Linezolid	Comparator	Linezolid	Comparator
Sharpe et al ^a	–	–	–	–	29/30 (97%)	13/30 (43%)
Weigelt et al ^a	–	–	–	–	436/462 (92%)	394/436 (90%)
Cepeda et al ^a	15/18 (83%)	24/29 (72%)	18/22 (82%)	26/36 (72%)	–	–
Lipsky et al ^a	–	–	–	–	165/203 (81%)	77/108 (71%)
Wilcox et al ^a	42/45 (93%)	42/46 (91%)	12/16 (75%)	12/25 (48%)	99/106 (93%)	89/102 (87%)
Kaplan et al ^a	9/10 (90%)	10/10 (100%)	47/57 (82%)	17/23 (74%)	55/59 (93%)	27/30 (90%)
Wible et al ^a	–	–	–	–	201/221 (91%)	189/210 (90%)
Wunderink et al ^a	114/168 (68%)	111/171 (65%)	–	–	–	–
San Pedro et al ^a	63/71 (89%)	62/70 (89%)	27/29 (93%)	15/22 (68%)	–	–
Stevens et al ^a	9/12 (75%)	12/16 (75%)	9/15 (60%)	7/10 (70%)	27/34 (79%)	22/30 (73%)
Rubinstein et al ^a	71/107 (66%)	62/91 (68%)	–	–	–	–
Stevens et al ^a	–	–	–	–	264/298 (89%)	259/302 (86%)
Total	323/431 (74.9%)	323/433 (74.6%)	113/139 (81.3%)	77/116 (66.4%)	1276/1413 (90.3%)	1070/1248 (85.7%)

Data are numbers/total (%). ^aReported results are at the end of treatment, not at the test-of-cure visit.

Table 3: Effectiveness of linezolid for clinically assessed patients with pneumonia, bacteraemia, and skin and soft-tissue infections.

Matthew E Falagas, Ilias I Siempos, Konstantinos Z.Vardakas
Lancet Infect Dis 2008; 8: 53–66.

11. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований эффективности, в которые были включены 3099 пациентов с грамположительной инфекцией, показал, что линезолид более эффективен, чем гликопептиды и β-лактамы при эмпирическом лечении (вероятное соотношение – 1,45 [1,08–1,94]; $p=0,95\%$).

Таким образом, грамположительные микроорганизмы являются наиболее частой причиной ИКМТ. В настоящее время возрастает частота полирезистентных штаммов (27–72%).

АБТ должна проводиться в сочетании с активным хирургическим лечением, с учётом чувствительности микроорганизмов и риска присоединения полирезистентных штаммов.



ТЯЖЁЛАЯ ИНФЕКЦИЯ

НАДЁЖНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата, одобренной Фармакологическим комитетом МЗ РФ 29.04.2004, пр. 2 п. CDS 18/06/2003 ЗИВОКС®. Международное непатентованное название: линезолид (linezolid). **Фармгруппа:** Оксазолидиноны. **Спектр активности:** Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus spp.* (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus spp.* (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *L. monocytogenes*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к другим антибактериальным препаратам. **ФАРМАКОКИНЕТИКА.** При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100%, не зависит от приема пищи. Максимальные концентрации в крови достигаются через 1–2 ч. Распределяется во многих тканях и средах организма. Связь с белками достигает 31%. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой, в основном в неактивном состоянии. Период полувыведения – 4,4–5,4 ч. Клиренс линезолида выше у детей и снижается с увеличением возраста. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Зивокс (линезолид) показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как: внебольничная пневмония, госпитальная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, энтерококковые инфекции, включая вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** **ВЗРОСЛЫЕ:** Внебольничная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней. Госпитальная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней. Инфекции кожи и мягких тканей – 400–600 мг внутрь/ в/в каждые 12 ч 10–14 дней. Энтерококковые инфекции – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 14–28 дней. **ДЕТИ** (с рождения до 12 лет): Рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Отмечены следующие нежелательные явления, связанные с применением препарата Зивокс и развивавшиеся с частотой не менее 1%: боль в животе (в том числе спастическая), метеоризм, диарея, головная боль, кандидоз, тошнота, извращение вкуса, рвота, отклонения гематологических показателей (обратимая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения), отклонения показателей функции печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза). Эти явления были в основном слабо или умеренно выраженными, ограниченной продолжительности, не зависели от дозы препарата и, как правило, не требовали прекращения лечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к линезолиду или любому компоненту, входящему в состав готовой лекарственной формы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Псевдомембранозный колит различной тяжести может развиваться на фоне применения почти всех антибактериальных препаратов, включая линезолид, что следует иметь в виду при появлении диареи у пациента, получающего антибиотикотерапию. У некоторых пациентов, получающих линезолид, может развиваться обратимая миелосупрессия, что зависит от продолжительности терапии. В связи с этим необходимо контролировать клинический анализ крови у пациентов с повышенным риском кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие уровень гемоглобина, или количество тромбоцитов в крови, или их функциональные свойства, или получающих линезолид в течение более 2-х недель.



Представительство компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 21
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5538