

УДК 616.5-022-085.281

## Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей (Лекция)

Т. Файл

Колледж медицины Северо-Восточного Огайского университета, Огайо, США

## Diagnosis and Antimicrobial Therapy of Skin and Soft Tissue Infections (Lecture)

T. File

Northeastern Ohio Universities College of Medicine, Ohio, USA

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) относятся к числу наиболее легко диагностируемых инфекций. Это объясняется тем, что поражение локализуется на коже и может быть выявлено невооруженным глазом при наружном осмотре. Более сложной задачей может стать определение глубины и распространенности поражения мягких тканей в тех случаях, когда инфекция захватывает не только эпидермис и дерму, но и глубжележащие ткани – подкожную жировую клетчатку, фасции и мышцы.

Основной источник ИКМТ – микроорганизмы, контаминирующие и колонизирующие поверхность кожи. К ним в первую очередь относятся золотистый стафилококк и пиогенные стрептококки, способные проникать в толщу эпидермиса при наличии повреждений.

Интактная кожа имеет ряд защитных механизмов, подавляющих размножение колонизирующих ее микроорганизмов и предотвращающих развитие инфекций (см. рисунок). Наиболее важный из них – барьерная функция рогового слоя эпидермиса. Она осуществляется благодаря постоянному физиологическому шелушению, способствующему удалению бактерий с поверхности кожи. Однако при нарушении целостности эпидермиса (царапины или более глубокие повреждения) микроорганизмы преодолевают этот барьер, что может приводить к развитию инфекции.

Относительная сухость кожи и низкая температура ее (около 33°C), близкое к нейтральному зна-

чение pH (5,5), неорганические соли и липиды также ограничивают возможности реализации патогенных свойств потенциальных возбудителей инфекции. Резидентная микрофлора кожи, представленная непатогенными стафилококками и *Corynebacterium* spp., подавляет рост и размножение патогенных микроорганизмов, обуславливающих развитие клинически значимых инфекций.

Все ИКМТ с практической точки зрения можно разделить на *три* основные группы:

1) *первичные пиодермии*, в подавляющем большинстве случаев вызванные *Staphylococcus aureus* и пиогенными  $\beta$ -гемолитическими стрептококками (преимущественно группы А) и являющиеся наиболее распространенными среди всех инфекций кожи;

2) *вторичные инфекции*, развивающиеся на фоне сопутствующих болезней (например, пролежни, диабетическая язва стопы, послеоперационные раневые инфекции);

3) *некротизирующие инфекции*, представляющие наиболее тяжелую форму ИКМТ.

В большинстве случаев диагноз ИКМТ может быть поставлен на основании клинических данных, полученных при тщательном наружном обследовании. Дополнительную помощь в установлении наиболее вероятной этиологии болезни оказывают эпидемиологические данные.

Этиологический диагноз, как правило, может быть легко установлен у пациентов с подкожным



Строение и защитные механизмы кожи

абсцессом, поскольку практически всегда имеется возможность получить его содержимое для дальнейшего исследования в микробиологической лаборатории и выделения причинного микроорганизма. Напротив, в большинстве случаев типичного целлюлита крайне трудно получить клинический материал для соответствующего культурального исследования. С этой целью можно провести аспирационную биопсию в области поражения на границе со здоровой кожей, которая теоретически является местом наиболее высокой активности процесса и соответственно – наибольшей концентрации возбудителя.

Однако наш опыт использования этого метода не был успешным. Даже при использовании растворов, не обладающих бактериостатическим эффектом, и исследовании аспирата, взятого из пораженного участка на границе со здоровой кожей, этиологически значимые микроорганизмы выделялись всего в 10% случаев. С другой стороны, аспирационная биопсия является единственным методом, позволяющим получить материал для бактериологического исследования.

### Первичные пиодермии

К наиболее распространенным *первичным пиодермиям* относятся фолликулит, микроабсцессы кожи, импетиго, рожистое воспаление, лимфангит и целлюлит. В подавляющем большинстве случаев их возбудителями являются *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes* (табл. 1).

Наиболее типичными инфекциями кожи, вызванными *S. aureus*, являются фолликулит и карбункул. Среди инфекций, вызванных *S. pyogenes*, чаще всего встречаются импетиго (преимущественно у детей) и рожистое воспаление, наиболее характерное у лиц пожилого возраста.

В целом лечение всех ИКМТ складывается из двух компонентов – антимикробной терапии и хи-

рургического вмешательства, предусматривающего вскрытие очага(ов) инфекции и их дренирование. Для большинства первичных пиодермий, как наиболее широко распространенных инфекций кожи у амбулаторных пациентов, антимикробная терапия является основным и единственным методом этиотропного лечения. Исключение составляют карбункул и абсцесс подкожной клетчатки, которые требуют обязательного оперативного вмешательства.

Препаратами выбора для лечения первичных пиодермий являются антибиотики, активные преимущественно в отношении *S. aureus* и *S. pyogenes*. Внебольничные штаммы указанных микроорганизмов, как правило, чувствительны к метициллину. В связи с этим можно использовать  $\beta$ -лактамы антибиотиков, клиндамицин, а также макролиды, обладающие доказанной клинической эффективностью в терапии данной группы болезней.

С другой стороны, в последнее время наблюдается рост числа инфекций, вызванных *метициллинорезистентным S. aureus* (MRSA), особенно у госпитализированных пациентов. Необходимо отметить, что частота их остается низкой и составляет менее 5% в США и большинстве стран Европы. В то же время стали появляться сообщения о формировании резистентности к метициллину у внебольничных штаммов *S. aureus*.

Несмотря на редкую встречаемость подобных случаев среди амбулаторных пациентов (около 1%), дальнейший рост частоты внебольничных пиодермий, вызванных MRSA, с учетом широкой распространенности этих инфекций кожи может создать серьезные проблемы при их лечении, так как арсенал антимикробных препаратов, активных в отношении MRSA, очень ограничен. К ним, в частности, можно отнести ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), к которому в настоящее время чувствительно большинство штаммов MRSA.

Эффективность ко-тримоксазола при лечении данной группы инфекций доказана результатами клинических исследований. Другими антибиотиками, клиническая эффективность которых в отношении MRSA основывается на доказательных данных, являются тетрациклины и препарат из группы оксазолидинонов – линезолид.

Следует подчеркнуть, что рекомендации по выбору эмпирической антибактериальной терапии при ИКМТ не должны быть ориентированы на MRSA как наиболее вероятный возбудитель. Возможно, это станет необходимым в будущем. Однако резистентность у *S. aureus* к метициллину составляет проблему пока только в стационарах. Более того, при изучении структуры антибиотикорезистентно-

Таблица 1. **Этиология первичных пиодермий**

Форма инфекции	Наиболее распространенные возбудители
Фолликулит	<i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.
Абсцесс	<i>S. aureus</i>
Импетиго	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i>
Рожистое воспаление	<i>S. pyogenes</i>
Лимфангит	<i>S. pyogenes</i>
Целлюлит	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i>

сти внебольничных штаммов MRSA оказывается, что большинство из них сохраняет чувствительность к традиционным препаратам, таким, как макролиды и клиндамицин, которые могут успешно использоваться в качестве терапии выбора.

С другой стороны, линезолид следует рассматривать как новую альтернативу для лечения пациентов с тяжелыми внебольничными инфекциями, вызванными MRSA (например, абсцессы у больных сахарным диабетом, бактериемия). Однако не следует рекомендовать данный препарат для широкого использования в качестве препарата выбора при эмпирической терапии внебольничных ИКМТ.

### **Вторичные инфекции кожи и мягких тканей**

К ИКМТ, развивающимся на фоне сопутствующей патологии, относятся диабетическая язва стопы, пролежни, инфекции после укусов животных и человека, послеоперационные раневые и посттравматические инфекции.

Пролежни развиваются преимущественно у ослабленных пациентов, у больных с вынужденным ограничением двигательной активности и длительно находящихся на постельном режиме. Послеоперационные раневые инфекции развиваются, как правило, у госпитализированных пациентов.

В отличие от первичных пиодермий вторичные ИКМТ, как и большинство некротизирующих инфекций, имеют полимикробную этиологию (табл. 2).

Наряду с такими патогенами, как *S. aureus* и *S. pyogenes*, в качестве этиологически значимых возбудителей вторичных инфекций кожи могут быть энтерококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*. В составе микробной ассоциации, выделяемой у пациентов, страдающих этими инфекциями, также обнаруживаются анаэробы, такие, как *Clostridium* spp. и *Bacteroides fragilis*. В связи с этим для антимикробной терапии вторичных ИКМТ, которая в большинстве случаев является эмпирической, следует

использовать препараты, активные в отношении как аэробов, так и анаэробов.

Среди вторичных ИКМТ наиболее часто встречается диабетическая язва стопы, представляющая собой серьезную проблему для больных сахарным диабетом. Развитию инфекции у таких пациентов способствует влияние ряда предрасполагающих факторов, непосредственно связанных с основным заболеванием. В первую очередь к ним относится периферическая нейропатия, особенно нижних конечностей, проявляющаяся чувствительными, двигательными и вегетативно-трофическими нарушениями, которые у большинства больных сахарным диабетом формируют так называемый синдром диабетической стопы. На ее фоне неравномерное распределение механической нагрузки, особенно у лиц с избыточной массой тела, приводит к образованию трофических язв на стопе в местах, испытывающих повышенное давление на кожу.

С другой стороны, снижение чувствительности, в том числе и болевой, в сочетании с ношением неудобной обуви способствует возникновению потертостей, омокелостей, гиперкератоза и других повреждений кожи, что при хроническом действии травмирующего фактора создает условия для образования входных ворот проникновения микроорганизмов и развития инфекции. Более того, у этих пациентов наблюдается недостаточность периферического кровообращения (микроангиопатия нижних конечностей), которая также способствует нарушению трофики тканей и образованию язв и создает благоприятные условия для роста и размножения микроорганизмов.

В конечном итоге нарушение целостности кожи в сочетании с влиянием предрасполагающих факторов приводит к развитию вторичной бактериальной инфекции. Известно, что такие пиодермии развиваются, как правило, в ранние сроки от начала болезни и носят поверхностный характер, вовлекая в процесс только те слои кожи, которые расположены над фасцией. Основными возбудителями инфекций, связанных с синдромом диабетической стопы, являются те же микроорганизмы, которые ответственны за развитие первичных пиодермий – *S. aureus* и  $\beta$ -гемолитические стрептококки группы А.

Поздние инфекции у пациентов с сахарным диабетом характеризуются длительным (в течение нескольких месяцев) развитием. Они поражают глубокие слои кожи, распространяясь в ряде случаев на фасцию и подлежащие мягкие ткани. Глубокие ИКМТ у этой категории больных, как правило, вызываются ассоциациями аэробов и анаэробов (табл. 2).

Таблица 2. Микробиологическая характеристика инфекций кожи полимикробной этиологии

Возбудители	Пролежни	Диабетическая язва стопы	Укушенные раны
<i>S. aureus</i>	+	+	+
$\beta$ -Гемолитические стрептококки	+	+	+
<i>Enterococcus</i> spp.	+	+	-
Энтеробактерии	+	+	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	+	+	-
<i>Clostridium</i> spp.	+	+	+/-
<i>B. fragilis</i>	+	+	-
Анаэробы полости рта	-	-	+

При лечении вторичных ИКМТ, особенно глубоких, крайне важно сочетание антибактериальной терапии с адекватным хирургическим лечением, направленным на удаление нежизнеспособных тканей. Это продиктовано тем, что некротизированные ткани являются благоприятной средой для роста и размножения микроорганизмов, в которую не проникают антимикробные препараты, что обуславливает неэффективность терапии и дальнейшее прогрессирование патологического процесса.

#### Некротизирующие инфекции кожи и мягких тканей

Некротизирующие ИКМТ встречаются гораздо реже, чем другие формы инфекций этой локализации, однако они имеют наиболее тяжелое течение и характеризуются высокой летальностью. Приблизительно 50% случаев некротизирующих инфекций кожи заканчиваются летальным исходом.

В типичных случаях эти инфекции локализуются в таких областях, как промежность и нижние конечности. Как правило, некротизирующие ИКМТ имеют полимикробную этиологию, которая преимущественно представлена микроорганизмами, являющимися частью нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Воспалительный ответ, формирующийся при инфекциях данной группы, имеет атипичный характер и характеризуется отсутствием гнойного экссудата.

К другим особенностям некротизирующих ИКМТ относятся тенденция к быстрому распространению и нередко гнилостный распад тканей с образованием газа в области поражения (определяется в виде крепитации при пальпации), что связано с присутствием в качестве возбудителей анаэробных бактерий. Во многих случаях склонность к развитию этих инфекций имеют пациенты с сопутствующими состояниями, такими, как сахарный диабет, облитерирующие поражения сосудов конечностей,

а также с травмой, укушенными ранами, предшествующими оперативными вмешательствами.

Полимикробная этиология некротизирующих ИКМТ определяет особенности их патогенеза. Аэробы и анаэробы в ассоциации обладают синергизмом, усиливая вирулентные свойства друг друга. Так, присутствие факультативных аэробов создает более благоприятную среду для анаэробов. В то же время компоненты капсулы *B. fragilis* способны нарушать процесс фагоцитоза, защищая тем самым другие микроорганизмы от разрушения лейкоцитами и фагоцитирующими клетками. Более того, ряд патогенов, таких, как *B. fragilis*, *Clostridium* spp. и *S. pyogenes*, продуцируют различные токсины и ферменты, которые способны не только повреждать клетки кожи и мягких тканей, но и подавлять функцию иммунной системы макроорганизма.

Эффект синергизма микроорганизмов может быть продемонстрирован в эксперименте на животных. Так, при подкожном введении мыши бактериальной суспензии, содержащей определенную концентрацию *S. aureus*, через некоторое время формируется абсцесс подкожной клетчатки, очень сходный с карбункулом, развивающимся у людей.

С другой стороны, при подкожном введении бактериальной суспензии, содержащей такую же концентрацию, но двух различных микроорганизмов, например *S. aureus* и *B. fragilis*, развивается более глубокая инфекция с выраженным некрозом мягких тканей. В данном случае наблюдается синергизм возбудителей, когда присутствие второго микроорганизма усиливает вирулентные свойства первого. В итоге инфекция становится более агрессивной, что увеличивает выраженность ее проявлений и распространенность.

Клиническими признаками некротизирующих инфекций согласно определению являются некроз кожи и мягких тканей, тенденция к распространению в глубокие ткани, в том числе субфасциальные, а также образование буллезных элементов. В на-

чальный период развития этих инфекций больные часто отмечают интенсивную боль в пораженной области. Однако с течением времени некроз тканей приводит к гибели нервных окончаний, клинически проявляющейся в виде судорожного подергивания мышц, что является плохим прогностическим признаком.

Нередко некротизирующие ИКМТ сопровождаются выраженным нарушением общего состояния пациента и тяжелым клиническим течением. В связи со всем перечисленным пациентам с такими инфекциями требуется проведение неотложного хирургического вмешательства. В данном случае иссечение нежизнеспособных тканей является гораздо более важным лечебным мероприятием, чем терапия антимикробными препаратами.

К наиболее распространенным некротизирующим ИКМТ относятся некротизирующий фасцит, мионекроз (газовая гангрена) и целлюлит полимикробной этиологии (синергидный целлюлит). На начальной стадии болезни крайне трудно провести дифференциальный диагноз между ними только на основании клинического обследования пациента. Определение глубины и распространенности поражения при некротизирующих ИКМТ является приоритетом врача-хирурга. Только при хирургической обработке можно наиболее точно определить истинную степень распространения инфекции.

Так, при газовой гангрене определение распространенности некроза мышц во время хирургического вмешательства позволяет установить границы иссечения нежизнеспособных тканей, что необходимо для выполнения адекватной ампутации конечности. Учитывая значительное сходство клинической картины различных некротизирующих ИКМТ, начальная тактика ведения этих пациентов одинакова. Она заключается в раннем проведении хирургического вмешательства и назначении адекватной антимикробной терапии.

Один из типичных примеров некротизирующих ИКМТ, имеющих мономикробную этиологию, является *мионекроз* (газовая гангрена). Он представляет собой тяжелую патологию, вызванную анаэробами рода *Clostridium*, чаще всего *Clostridium perfringens*.

В большинстве случаев мионекроз является раневой инфекцией, которая, в частности, может развиваться и после хирургических операций. Клиническими особенностями болезни являются некроз мышечной ткани, образование пузырей, негнойное светлое отделяемое из раны и крепитация при пальпации пораженной области.

Своеобразие патогенеза газовой гангрены заключается в нарушении неспецифического иммун-

ного ответа организма, проявляющегося отсутствием фагоцитоза клеток возбудителя. Суть одной из причин изменений иммунологической реактивности организма состоит в том, что возбудитель и вырабатываемые им экзотоксины помимо непосредственного разрушающего действия на клетки вызывают лизис полиморфно-ядерных лейкоцитов, подавляя тем самым способность иммунной системы ограничивать дальнейшее распространение и прогрессирование инфекции.

*Некротизирующий фасцит*, вызванный токсинпродуцирующими стрептококками группы А, – более распространенная некротизирующая ИКМТ. В последнее десятилетие все чаще встречается в странах Северной Америки. Эта инфекция получила название «синдром плоти, съеденной бактериями». В большинстве случаев ее возбудителем является *S. pyogenes*.

Некротизирующий фасцит, как правило, является частью синдрома токсического шока, вызванного стрептококками, однако может развиваться и самостоятельно. В последнем случае он характеризуется выделением стрептококков группы А из стерильных в норме тканей и биологических жидкостей организма.

Клинические проявления синдрома многообразны. Они включают артериальную гипотензию в сочетании как минимум с двумя из следующих симптомов: нарушение функций почек, печени, коагулопатия, острый респираторный дистресс-синдром, некроз мягких тканей и сыпь. Летальность при некротизирующем фасците остается высокой и составляет 20–40%.

Приблизительно у 50% пациентов с синдромом токсического шока, вызванного стрептококками, развивается некротизирующий фасцит. Он, в свою очередь, характеризуется некрозом мягких тканей с вовлечением в процесс фасции и нередко сопровождается признаками системного поражения, такими, как шок, ДВС-синдром, дыхательная, печеночная или почечная недостаточность.

Системный характер процесса – результат действия экзотоксинов пиогенного стрептококка, которые вызывают выброс провоспалительных цитокинов, обуславливающих развитие лихорадки, шока и повреждение органов и тканей. Наличие некроза мягких тканей и фасции отличает некротизирующий фасцит от других инфекций, в частности, от синдрома токсического шока, вызванного стафилококками.

В ряде случаев может возникнуть необходимость дифференциальной диагностики между некротизирующим фасцитом и типичным целлюлитом. Клиническими признаками, которые могут

Таблица 3. Антимикробная активность препаратов, используемых для лечения инфекций кожи и мягких тканей

Антибиотик	Стафилококки/ стрептококки	Грамотрицательные бактерии	Анаэробы
Цефокситин, цефотетан*	+	+/-*	+
Ампициллин/сульбактам	+	+/-*	+
Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам	+	+	+
Имипенем, меропенем	+	+	+
Моксифлоксацин	+	+/-*	+
«Старые» фторхинолоны** + клиндамицин	+	+	+

\* Не активны в отношении *P. aeruginosa*.

\*\* Фторхинолоны с преимущественной антиграммотрицательной активностью: ципрофлоксацин, офлоксацин.

свидетельствовать в пользу некротизирующего фасциита, являются:

- выраженный болевой синдром, не соответствующий видимым изменениям кожи;
- быстрое распространение процесса;
- тенденция к образованию буллезных элементов, которые, однако, могут наблюдаться и у отдельных пациентов с тяжелыми формами целлюлита;
- некроз мягких тканей;
- наличие приблизительно в половине случаев системного поражения, проявляющегося клиникой синдрома токсического шока.

В некоторых случаях помощь в дифференциальной диагностике может оказать определение активности *креатинфосфокиназы* (КФК) в сыворотке крови. При некротизирующем фасците всегда имеется та или иная степень выраженности воспаления мышц в области поражения. Это, в свою очередь, приводит к повышению активности КФК, являющейся специфическим ферментом мышечной ткани. И наоборот, активность КФК в сыворотке крови в пределах нормы свидетельствует о поверхностном характере инфекции без вовлечения фасции и мышц и считается более благоприятным прогностическим признаком.

Как уже указывалось, приоритетным в терапии некротизирующих ИКМТ является раннее хирургическое вмешательство – удаление нежизнеспособных тканей, представляющих благоприятную среду для размножения возбудителя.

Для эмпирической антимикробной терапии данной группы инфекций должны использоваться антибиотики или их комбинации, активные в отношении как аэробов, так и анаэробов. Более того, спектр назначаемых препаратов должен одновременно включать грамотрицательные и грамположительные бактерии. С этих позиций в качестве препаратов выбора рекомендуются ингибиторозащи-

щенные антисинегнойные пенициллины (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат) и карбапенемы.

Данные, характеризующие антимикробную активность антибиотиков, наиболее часто используемых при некротизирующих инфекциях мягких тканей, представлены в табл. 3.

Желательно включать в режимы антибактериальной терапии данной группы инфекций клиндамицин исходя из теоретически доказанной его способности подавлять синтез токсинов, продуцируемых стрептококками группы А, которые обуславливают развитие большинства клинических проявлений.

При тяжелом течении некротизирующих инфекций у пациентов с сепсисом эффективно использование *иммуноглобулинов для внутривенного введения* (Kaul и соавт., 1999).

Данные, касающиеся эффективности применения *гипербарической оксигенации* (ГБО) при лечении некротизирующих ИКМТ, остаются противоречивыми в связи с различной доступностью этого метода в разных странах. В настоящее время отсутствуют клинические исследования, подтверждающие преимущества ГБО при лечении ИКМТ, вызванных ассоциациями аэробов и анаэробов.

Инфекцией, при которой доказаны преимущества использования ГБО, является истинная газовая гангрена, вызванная *S. perfringens*. Хорошо известно, что повышение содержания кислорода в органах и тканях путем увеличения его давления в окружающей среде (барокамере) приблизительно до 3 атм блокирует действие токсинов, продуцируемых клостридиями, позволяя таким образом предотвратить дальнейшее распространение поражения. В то же время применение данного метода не позволяет сделать процесс обратимым и восстановить жизнеспособность ранее некротизированных тканей. Эти

---

больные в любом случае нуждаются в проведении хирургического вмешательства.

Таким образом, ГБО при газовой гангрене предотвращает лишь распространение инфекции и должна рассматриваться только как дополнительный метод терапии, используемый в предоперационный период.

ГБО может также использоваться для лечения пациентов с диабетической язвой стопы. Однако в этом случае в барокамеру следует помещать не пораженную конечность, а всего больного, так как необходимое повышение содержания кислорода в системном кровотоке может быть достигнуто только

при увеличении его давления до 3 атм в воздухе, полностью окружающем пациента. В то же время эффективность этого метода при вторичных ИКМТ, как и при некротизирующих инфекциях кожи, в связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований остается спорной.

В заключение необходимо еще раз отметить, что при лечении ИКМТ, особенно вторичных и некротизирующих, адекватная антимикробная терапия должна сочетаться с неотложным или ранним хирургическим вмешательством, направленным на удаление некротизированных, а при необходимости – и пораженных жизнеспособных тканей.