

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

ГУ «432 главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь»

Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*) представляет собой грамположительный неспорообразующий неподвижный факультативно-аэробный микроорганизм сферической формы диаметром 0,5-1,7 мкм, относящийся к семейству *Micrococcaceae*. Микробные клетки располагаются преимущественно в виде кластеров, однако могут встречаться пары и короткие цепочки клеток. *S. aureus* отличается от других видов стафилококков золотистой пигментацией колоний и положительными результатами исследования на коагулазу, ферментацией маннитола, тестом с дезоксирибонуклеазой.

Золотистый стафилококк остается разносторонним и опасным патогеном для человека. Частота внебольничных и внутригоспитальных стафилококковых инфекций неуклонно возрастает, с небольшим изменением общей летальности в течение последних 100 лет. Лечение этих инфекций стало более тяжелой задачей в результате появления полирезистентных штаммов.

Вирулентность *S. aureus* поразительна исходя из того, что микроорганизм – комменсал, колонизирующий нос, подмышечные впадины, влагалище, зев, поврежденную поверхность кожи. Инфекционные заболевания появляются, когда нарушения барьера кожи или слизистых делает возможным доступ стафилококков в прилегающие ткани или кровяное русло. Останавливается или распространяется инфекционный процесс, зависит от результата комплексного взаимодействия между вирулентными факторами *S. aureus* и защитными механизмами организма хозяина [4,9].

Наиболее часто наблюдаются переменные поражения кожи и мягких тканей — от стафилококкового импетиго до некротизирующего фасциита. Золотистый стафилококк является основным возбудителем маститов у женщин и инфекционных осложнений хирургических ран и пневмоний. Обычно пневмонии, обусловленные *S. aureus*, регистрируются достаточно редко, но в стационарах этот микроорганизм является вторым по значимости этиологическим агентом после синегнойной палочки. Приблизительно у 10% пациентов с бактериемией могут развиваться эндокардиты [3,9].

Факторы вирулентности.

Стафилококки продуцируют многочисленные токсины, которые группируют по механизму их действия.

Лейкоцидин Пантон-Валентина (PVL), продуцируемый *S. aureus* – токсин, разрушающий лейкоциты, эпидемиологически ассоциирующийся с тяжелыми инфекциями кожи, некротической пневмонией – возник как серьезная проблема по всему миру. PVL кодируется двумя генами, luk-S-PV и luk-F-PV, и передается между гетерогенными штаммами *S. aureus* бактериофагами.

Пока основные заболевания, вызванные PVL-позитивными штаммами – спорадические случаи и небольшие вспышки некротизирующих стафилококковых ин-

фекций кожи и мягких тканей, все больше и больше регистрируется тяжелых пневмоний с высокой летальностью, поражающих преимущественно здоровых молодых людей.

PVL имеет стуктурное сходство с гамма-гемолизинном, состоит из двух субъединиц (F и S). Эти димерные молекулы токсина связываются с мембраной нейтрофилов и собираются на ней в октомерную структуру, открывают кальциевые каналы, вызывая порообразование. Экзоцитоз гранул и продукция интерлейкинов и других медиаторов воспаления нейтрофилами вызывают местную вазодилатацию, хемотаксис и дополнительный выброс нейтрофилов. Секреция ферментов распада и образование супероксидных ионов провоцируют и стимулируют некрозы тканей. Продуцируется преимущественно штаммами внебольничных MRSA [7,9,15].

Эпидемиология.

Человеческая популяция в отношении носительства золотистого стафилококка делится на три группы:

1. Персистирующие носители (примерно 20% здоровых людей).
2. Периодические бактерионосители (60%).
3. Отсутствие носительства (20%).

Большинство детей колонизируются вскоре после рождения, однако количество носителей затем с возрастом начинает уменьшаться (с 63,8% в 1 месяц до 28,2% к 6 месяцам). У многих людей структура носительства изменяется в возрасте между 10 и 20 годами. Несмотря на то, что механизм колонизации до конца не изучен, становится очевидным, что основной источник инфекции – носовые ходы самих пациентов, другие потенциальные места – подмышечная ямка, прямая кишка, промежность. До 80% случаев бактериемии *S. aureus* вызвано штаммами, идентичными выделенным из ноздрей пациентов, причем достигалось значительное снижение процента развития инфекций среди хирургических и диализных пациентов после проведения у них деконизации носовых ходов мупироциновой мазью^[4]. Поэтому, может быть немаловажным проведение скрининга пациентов с повышенным риском носительства *S. aureus* из-за более высокой вероятности развития у них инфекции. В США, несмотря на то, что примерно 20-30% здоровых людей являются носителями *S. aureus* в носу, только 0,75-1% здоровых лиц – носители MRSA, хотя определенные популяции имеют более высокий уровень носительства. В нескольких исследованиях солдат-новобранцев американской армии у 31% обследуемых было выявлено носительство золотистого стафилококка в носовых ходах, из них 3-6% составили штаммы внебольничного MRSA. Риск носительства MRSA был выше у лиц, получавших накануне антибактериальную терапию [5,6,7].

Лица, колонизированные *S. aureus*, имеют высокий риск развития в последующем инфекций. Уровень ста-

Таблица 1. Основные факторы вирулентности *S. aureus* и их роль в патогенезе инфекций, вызванных данным микроорганизмом^[1,3]

Фактор вирулентности	Роль в патогенезе инфекции
Адгезия	
Коллаген-связывающий белок	Не экспрессируется большинством штаммов; медиатор бактериальной адгезии к коллагену; играет активную роль в патогенезе остеомиелита и септического артрита
Агглютинирующие факторы А и В	Связывают фибриноген; агглютинирующий фактор А является медиатором <i>S. aureus</i> -индуцированной агрегации тромбоцитов и формирования фибриновых тромбов
Внеклеточный адгезивный белок/белок - аналог главного комплекса гистосовместимости	Способствует адгезии бактерий в силу высокой аффинности к различным белкам организма, включая фибронектин, фибриноген, сиалопротеин костной ткани и тромбоспондин; участвует в регуляции воспалительного ответа посредством взаимодействия с внутриклеточными молекулами адгезии-1 (ICAM-1)
Эластин-связывающий белок	Принимает участие в бактериальной колонизации посредством связывания с эластином, присутствующим в ткани легких, кожи и стенках кровеносных сосудов
Фибронектин-связывающие белки	Способствуют адгезии стафилококков посредством связывания с фибронектином, могут функционировать как фактор инвазии
Внутриклеточные адгезивные белки	Участвуют в формировании биопленки, позволяя бактериям прикрепляться друг к другу, а также к тканям организма
Белки, содержащие серин-аспарагин	Участвуют в бактериальной адгезии посредством связывания сиалопротеина костной ткани
Антифагоцитарная активность	
Капсула	Защита от фагоцитоза
Протеин А	Антифагоцитарная активность посредством связывания Fc-домена IgG; медиатор прикрепления <i>S. aureus</i> к фактору фон Виллебранда (белок, присутствующий в местах повреждения эндотелия), что способствует адгезии бактериальных клеток и развитию сосудистых инфекций
Внеклеточные ферменты	
Ауреолизин, металлопротеаза	Активация протеазы V8; модификация поверхностных белков бактериальной клетки посредством специфической инактивации агглютинирующего фактора В, что способствует отделению бактериальных клеток от колонизируемой поверхности и распространению инфекции
Гиалуронидаза	Фактор распространения инфекции; разрушает гиалуроновую кислоту, приводя к локальному разрушению внеклеточного матрикса
Липаза	Позволяет бактериям персистировать в секрете сальных желез кожи
Цистеиновая протеаза А и В	Широкая субстратопецифичность, роль в патогенезе не ясна
Протеаза V8	Разнонаправленное воздействие на профиль секретируемых белков, включая аутолитическую активность и протеолиз цистеиновой протеазы В; разрушение поверхностного фибронектин связывающего белка бактериальной клетки
Коагулаза	Образование тромбов
-лактамаза	Фактор антибиотикорезистентности
Активатор плазминогена	
Стафилокиназа	Активатор плазминогена, фактор тканевой инвазии; разрушает фибрин, соединяющий клетки, позволяя бактериям распространяться из области абсцессов
Токсины	
-Гемолизин	Участвует в формировании пор в мембране нейтрофилов, что разрушает клетки или снижает их активность; вызывает повреждение клеток, индуцируя, таким образом, продукцию цитокинов
-Гемолизин, сфингомиелиназа	Фактор тканевой инвазии, разлагает сфингомиелин с образованием фосфохолина и керамидов
-Гемолизин	Лизис эритроцитов и других клеток, а также субклеточных структур
-Гемолизин	Аналог лейкоцидина Пантон-Валентина
Эксфолиативный токсин	Потенциальный суперантиген; нарушает связи между каратиноцитами эпидермиса; участвует в развитии кожных проявлений буллезного импетиго и стафилококкового синдрома ошпаренной кожи
Лейкоцидин Пантон-Валентина (PVL)	Совместно с -гемолизин и другими цитокинами принадлежит к синергистическим токсинам; фактор инвазии, способствует развитию некротических изменений в тканях, повреждает мембраны лейкоцитов и эритроцитов. Как правило, он ответствен за развитие тяжелой некротизирующей пневмонии и осложненных инфекций кожи и мягких тканей.
Стафилококковые энтеротоксины А, В, С2, С3	Ответственны за развитие симптомов пищевого отравления
Токсин синдрома токсического шока (энтеротоксин F, TSST-1)	Суперантиген, ответствен за развитие синдрома токсического шока

филококковой колонизации, а также риск развития стафилококковых инфекций высок среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа, внутривенных наркоманов, пациентов, находящихся на гемодиализе, хирургических пациентов, ВИЧ-инфицированных, медицинских работников, членов организованных коллективов (военнослужащие и т.д.). Пациенты с количественным или качественным дефицитом функции лейкоцитов также в группе высокого риска развития стафилококковых заболеваний.

Большинство случаев нозокомиальных инфекций появляются путем передачи с рук работников здравоохранения, после того как они транзиторно были колонизированы внутрибольничными стафилококками или при контакте с инфицированными пациентами. Вспышки также могут быть результатом воздействием единичных долговременных носителей или окружающей среды, но такие способы распространения (передачи) редки.

Смертность от стафилококковых инфекций колеблется в широких пределах. Нелеченный сепсис, вызванный *S. aureus* приводит к коэффициенту летальности, превышающему 80%. Коэффициент летальности от стафилококкового синдрома токсического шока 3-5%. [9,14]

Современные тенденции заболеваний, вызванных *S. aureus*

Количество внебольничных и внутрибольничных стафилококковых инфекций выросло за последние 20 лет. Эти тенденции соответствуют возросшему использованию интраваскулярных приборов и аппаратов.

Вторая тенденция, проистекающая отчасти из-за селективного воздействия антибиотиков, это резкий и значительный, распространенный во всем мире рост заболеваемости инфекциями, вызванными метициллин-резистентным *S. aureus*. Выявленные вначале в высокоспециализированных клиниках и медицинских центрах, метициллин-резистентные штаммы все больше и больше обнаруживались в популяции. Метициллин-резистентные штаммы приобрели устойчивость к другим антимикробным препаратам. Новая методика молекулярного типирования ясно показала возможность быстрого заселения лечебных учреждений и распространения в другие географические регионы эпидемических болезнетворных клонов метициллин-резистентного *S. aureus*. [4,9]

Резистентность *S. aureus* к антибактериальным препаратам.

У различных штаммов *S. aureus* развились механизмы резистентности практически ко всем классам антибиотиков, доступным в клинической практике, включая ингибиторы синтеза клеточной стенки (β -лактамы и гликопептиды), ингибиторы синтеза белка на рибосомах (макролиды, линкозамиды, стрептограмин В (MLSB), аминогликозиды, тетрациклины, фузидиевая кислота, оксазолидиноны), ингибитор РНК-полимеразы рифампицин, блокаторы ДНК-гиразы хинолоны/фторхинолоны и антиметаболит триметоприм-сульфаметоксазол. Ниже рассматриваются механизмы резистентности к β -лактамным антибиотикам. [4]

Резистентность к пенициллину.

Пенициллиназопродуцирующие *S. aureus* появились вскоре после внедрения пенициллина в терапевтическую практику в середине 40-х годов. Сейчас данные штаммы преобладают и в больницах и внебольнично, доля их составляет более 80%. [4]

Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

Метициллин – резистентный золотистый стафилококк (MRSA) относится к микроорганизмам, резистентным ко всем имеющимся в распоряжении в настоящее время β -лактамным антибиотикам: пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам, карбапенемам. По эпидемиологическим и микробиологическим признакам различают нозокомиальные и внебольничные MRSA. [21,22]

Нозокомиальный метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* ((healthcare-associated MRSA-*HA-MRSA*).

Распространенность нозокомиальных MRSA возрастает. MRSA на сегодняшний день — актуальная проблема, в 50% случаев и более в практике интенсивной терапии среди всех выделенных штаммов золотистого стафилококка определяется MRSA. В течение 40 последних лет MRSA-инфекция стала эндемична для большинства лечебных учреждений всего мира, поражая, за редким исключением, только пациентов с установленными факторами риска. Смертность среди пациентов с бактериемией MRSA больше, чем у пациентов с бактериемией MSSA (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*-метициллин – чувствительный золотистый стафилококк). Наиболее значимые факторы, влияющие на повышение вероятности летального исхода при инфицировании MRSA — отсрочка в назначении адекватной терапии, сопутствующая резистентность ко многим антибиотикам (аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол, и др.). [2,4,22,23]

Внебольничный метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (community-associated MRSA-*CA-MRSA*).

Изначально думали, что штаммы CA-MRSA – те же нозокомиальные штаммы, распространившиеся за пределы лечебных учреждений во внебольничную среду. Однако, парадоксальная чувствительность CA-MRSA к не β -лактамным антимикробным препаратам и сочетанные клинические синдромы, более типичные для MSSA, навело на мысль, что штаммы CA-MRSA отличаются от штаммов, распространенных в учреждениях здравоохранения. Дальнейшее открытие генотипических различий, служащих отличительным признаком CA-MRSA от HA-MRSA привело к всеобщему принятию теории, утверждающей, что CA-MRSA эволюционировали из штаммов MSSA, эндемичных внебольнично.

Три основных генотипических маркера отличают штаммы CA-MRSA от штаммов HA-MRSA: генетическая родословная, строение генетических элементов метициллин-резистентности и наличие лейкоцидина Пантона-Валентина. [21,22,23]

Важная особенность генома внебольничных штаммов MRSA — наличие гена, отвечающего за выработку лейкоцидина Пантона-Валентина, у нозокомиальных штаммов он определяется менее чем в 5% случаев, поэтому несмотря на то, что CA-MRSA часто более чувстви-

телен к неб-лактным антибиотикам, таким как клиндамицин, триметоприм/сульфаметоксазол и доксицилин, чем HA-MRSA, CA-MRSA является более вирулентным, чем HA-MRSA. При обследовании солдат американской армии для определения распространенности и факторов риска колонизации CA-MRSA и изменения в уровне колонизации по прошествии длительного времени, а также определения клинической значимости колонизации CA-MRSA было выявлено, что колонизация PVL-позитивными штаммами CA-MRSA ассоциировалась со значительным риском развития инфекций кожи и мягких тканей, было высказано предположение, что CA-MRSA может быть более вирулентным, чем MSSA, предыдущая антибактериальная терапия могла играть роль в колонизации CA-MRSA[5,6].

Инфицирование происходит при прямом контакте либо с инфицированным лицом, либо с контаминированными предметами. Описаны внутрисемейные случаи распространения инфекции. Большую роль в передаче возбудителя могут играть постельное белье, полотенца, другие средства личной гигиены, а также контаминированный перевязочный материал[2].

Систематические исследования распространенности внебольничных MRSA в Республике Беларусь, как и в других странах, не проводились, поэтому оценить истинные масштабы явления достаточно сложно. По данным метаанализа, включавшего оценку 27 ретроспективных и 5 проспективных исследований, доля внебольничных MRSA среди всех резистентных штаммов, выде-

ленных у госпитализированных пациентов в США, составляла 30,2% и 37,35% соответственно. Частота носительства внебольничного MRSA — 1,3%, однако исследуемые группы значительно отличались друг от друга. [2,14]

Со времени первых ранних сообщений штаммы CA-MRSA приобрели всемирное распространение. Во многих районах мира штаммы CA-MRSA стали преобладающими над MSSA.

По данным зарубежных публикаций, частота выявления MRSA при амбулаторных ИКМТ варьирует от 5% до 29,1%, причем все чаще выделенные штаммы имеют внебольничное происхождение. Показано, что в Европе частота выявления MRSA несколько ниже (4% в Германии, 14,8% в Испании) по сравнению с США (29,1%).[21,22]

Появление CA-MRSA сделало б-лактамы, которые были когда-то постоянно эффективны против штаммов внебольничного *S. aureus*, ненадежным средством для терапии. Хотя большинство заболеваний, вызываемых CA-MRSA – инфекции кожи и мягких тканей, он также вызывает высокоинвазивные, быстро прогрессирующие, опасные для жизни заболевания, такие как некротическая пневмония, тяжелый сепсис и некротизирующий фасциит. Тяжелый сепсис, ассоциированный с некротической пневмонией, заканчивается летальным исходом в течение 24 – 48ч с момента госпитализации. Иногда он встречается в ассоциации с молниеносной (фульминантной) пурпурой, ДВС-синдромом и двусто-



Рис. 1: Патогенез инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* [3].

ронним кровоизлиянием в надпочечники, являющимися характерной чертой синдрома Уотерхауза-Фридрихсена и менингококцемии. [15,17,21,22]

Механизм метициллин-резистентности.

Резистентность к метициллину – следствие продуцирования измененного пенициллин-связывающего белка, известного как ПСБ2а, у которого уменьшено сродство к большинству бета-лактамов антибиотиков. Наличие ПСБ2а указывает на низкую чувствительность ко всем β-лактамам антибиотикам и связанную с этим непредсказуемую клиническую эффективность данного класса препаратов.

На генетическом уровне резистентность стафилококка связана с наличием так называемого тес-комплекса в составе стафилококковой хромосомной кассеты тес (staphylococcal cassette chromosome тес – SCCтес). На основе класса генного комплекса тесА и типа генного комплекса *ссr*, было идентифицировано по меньшей (крайней) мере пять типов элемента SCCтес, получивших номера от I до V. [14,21,22]

Патогенез стафилококковых заболеваний.

Обычно инфекция (или заболевание) начинается с колонизации микробами тканей-мишеней. *S. aureus* в основном колонизирует нос. Дальнейший инфекционный процесс является результатом более специфических инвазивных процессов, во время которых бактерии направленно или опосредованно (например, через токсины) взаимодействует с организмом хозяина. Когда они преодолевают естественный барьер – кожу – бактерии могут диссеминировать в более глубокие области, в норме стерильные. Таким образом, любой местный инфекционный процесс имеет возможность стать очагом диссеминации для более тяжелых инфекций либо при контактном, либо при гематогенном распространении. [9,18,21]

Заболевания, вызываемые *S. aureus*.

S. aureus – основная причина тяжелых респираторных, суставных, эндоваскулярных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей. Большинство этих заболеваний наблюдаются у лиц с множественными факторами риска развития инфекции.

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ).

Основной источник ИКМТ-микроорганизмы, контаминирующие и колонизирующие поверхность кожи.[1,19] К ним в первую очередь относятся золотис-

тый стафилококк. Все ИКМТ делятся на три основные группы:

Основное патологическое поражение, вызываемое *S. aureus* – экссудация гноя или абсцедирование. Первичные пиодермии и некротизирующие инфекции также классифицируются в соответствии с вовлеченными в патологический процесс анатомическими структурами: (1) инфекции эпидермиса представлены импетиго; (2) инфекция поверхностных слоев дермы-фолликулит; (3) инфекции глубоких слоев дермы – фурункулы, карбункулы, гнойный гидраденит; (4) инфекции подкожной клетчатки – рожа, целлюлит, фасциит. [4]

В последнее время наблюдается рост числа ИКМТ, вызванных MRSA, особенно у госпитализированных пациентов. Особенно необходимо отметить рост числа инфекций, вызванных внебольничным MRSA. Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* стал самым частым возбудителем инфекций мягких тканей в США. [19]

Импетиго – поверхностная стафилококковая инфекция кожи, поражающая, в основном у детей, незащищенные участки тела (например, лицо, ноги). Несмотря на то, что *Streptococcus pyogenes* обычно рассматривался раньше как основной возбудитель заболевания, сейчас большинство случаев импетиго обусловлено *S. aureus*. *Streptococcus pyogenes* обнаруживают только в 20% случаев, чаще в ассоциации со *S. aureus*.

Несмотря на легкое течение, заболевание очень контагиозно, поэтому пораженные дети должны быть изолированы от других детей до начала применения эффективной терапии. Локальные поражения могут быть обработаны антибактериальными препаратами местного действия, такими как мупироцин или фузидиева кислота. При диссеминированных поражениях должны назначаться антибиотики, действующие как на *S. aureus*, так и на *Streptococcus pyogenes*. Препарат выбора – амоксициллин/клавуланат. Другие препараты – пенициллиназозащищенные антистафилококковые пенициллины (оксациллин), менее эффективные против стрептококков, совместно с бензилпенициллином (препаратом выбора при инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*). Другие препараты, такие как макролиды, должны назначаться с осторожностью – имеется вероятность наличия резистентности у микроорганизмов: от 20% до 50% *Streptococcus pyogenes* резис-

Таблица 2 Классификация инфекций кожи и мягких тканей [1,19]

Группы заболеваний	Заболевание	Наиболее частые возбудители
Первичные пиодермии	Импетиго, фолликулит, микроабсцессы кожи, фурункул(-ез), карбункул, рожа, лимфангит, целлюлит	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , реже - <i>Pseudomonas spp.</i>
Вторичные инфекции, развивающиеся на фоне сопутствующих заболеваний	Пролежни, диабетическая стопа, послеоперационные раневые инфекции, укушенные раны	<i>Staphylococcus aureus</i> , -гемолитические стрептококки, энтеробактерии, <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , анаэробы полости рта
Некротизирующие инфекции	Некротизирующий фасциит, мионекроз (газовая гангрена), целлюлит полимикробной этиологии (синергидный целлюлит)	Ассоциации грамположительной, грамотрицательной и анаэробной микрофлоры

тенты к макролидам в индустриально развитых странах.[1,3,4,19]

Фолликулит – гнойничковое заболевание кожи, поражающее волосяной фолликул и окружающие ткани. Он проявляется как ряд выпуклых, болезненных красноватых элементов поражения с уплотненными основаниями, в центре которых находится волосяной фолликул. Общая симптоматика обычно отсутствует, лечение – местное применение антисептиков. [1,4,19]

Фурункулы и карбункулы – распространенный инфекционный процесс, поражающий волосяной фолликул и локализующийся по определению, на волосистых участках тела, преимущественно на лице, шее, подмышках, ягодицах. Общая симптоматика обычно отсутствует. Достаточно бывает местного лечения. В случае рецидивирующего течения заболевания необходимо провести обследование на носительство стафилококка в носовых ходах и назначить эрадикационное лечение. В этом отношении следует помнить о связи между людьми молодого возраста (18-21 год), фурункулезом, PVL – продуцирующими *S. aureus* и риском развития тяжелой некротической геморрагической пневмонии. Если у молодых пациентов с фурункулами появились симптомы септического состояния – возможно развития тяжелого заболевания, вызванного *S. aureus*, которым может быть не только пневмония, но и фасциит или артрит. Фурункулы, расположенные в носогубном треугольнике, могут вызвать опасный для жизни септический тромбоз кавернозного синуса, поэтому они требуют назначения высоких доз парентеральных антибиотиков. [1,4,15,19]

Карбункул – более глубокий и распространенный процесс, поражающий несколько волосных фолликулов и являющийся следствием слияния фурункулов и распространением инфекционного процесса вглубь подкожной жировой клетчатки. Процесс обычно локализуется в области основания шеи, сопровождается обычно лихорадкой и слабостью. Карбункулы могут быть источником бактериемии и требуют назначения системной антибактериальной терапии. [1,4,19]

Гидраденит-гнойная инфекция апокриновых потовых желез, манифестирующая как группы гнойничков, развивающихся в подмышечной, генитальной областях, промежности. Как и при фурункулезе, основное лечение ограничивается хирургической обработкой и применением антисептиков. Назначение пероральных антибиотиков показано в случае наличия общей симптоматики. [1,4,19]

Мастит: от 1% до 3% кормящих грудью женщин страдают различными стафилококковыми инфекциями молочных желез – от болезненных эритематозных узелковых утолщений до выраженных канальцевых абсцессов. Инфекционный процесс развивается чаще всего на 2-3 неделе послеродового периода, может сопровождаться высокой лихорадкой и общей симптоматикой. Кроме местного лечения, острый мастит – показание для назначения антибактериальной терапии, при наличии абсцесса показано оперативное лечение. [1,4,19]

Поверхностное или глубокое распространение инфекции приводит к развитию рожи, целлюлита или фасциита. Рожа и фасциит обычно обусловлены

Streptococcus pyogenes, однако их этиология не ограничена только этим возбудителем. Фасциит может развиваться при гематогенной диссеминации. Общей чертой всех заболеваний является сильная боль в месте поражения. При стафилококковой роже обычно выражены боль и общая слабость. В случаях целлюлита или фасциита выраженная болезненность непропорциональна видимым анатомическим поражениям. Фебрильная лихорадка, сильная локальная болезненность и сравнительно скудная клиническая симптоматика при визуальном осмотре должны предполагать развитие данных заболеваний, так как при фасциитах показана экстренная хирургическая помощь.

Рожа проявляется как резко очерченный и отечный участок кожи. Как и импетиго, рожа может вызываться *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* или как микст-инфекция. Всегда бывают клинические признаки сепсиса с фебрильной лихорадкой. Сразу же должна быть назначена парентеральная антибактериальная терапия препаратами, действующими на стафилококки и стрептококки – в настоящее время это β -лактамы 1 и 2 поколения и гликопептиды.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, диабет) может аблюдаться смешанная картина рожи и целлюлита, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, в том числе и *Pseudomonas aeruginosa*. Поэтому спектр эмпирической антибактериальной терапии должен закрыть все указанные выше микроорганизмы до получения результатов микробиологического исследования. Если есть подозрение на грамотрицательные бактерии или MRSA, показано дополнительно назначить к β -лактаму широкого спектра действия аминогликозид или/и ванкомицин. [1,4,19]

При целлюлите поражаются более глубокие анатомические структуры и нет такого резко очерченного участка поражения кожи, как при роже, поэтому часто целлюлит принимают за неспецифические поражения, такие как травма. Важными симптомами являются боль и лихорадка. Целлюлит может вызываться и другими разнообразными микроорганизмами, включая грамотрицательные бактерии, главным образом у пациентов со сниженным иммунитетом. Поэтому до получения результатов микробиологического исследования необходимо сразу назначить антибиотик широкого спектра действия с охватом грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. [1,4,19]

Некротизирующие ИКМТ встречаются гораздо реже, однако они имеют наиболее тяжелое течение и характеризуются высокой летальностью.

В типичных случаях эти инфекции локализуются в таких областях, как промежность и нижние конечности. Как правило, некротизирующие ИКМТ имеют полимикробную этиологию. Воспалительный ответ, формирующий при инфекциях данной группы, имеет атипичный характер и характеризуется отсутствием гнойного экссудата.

Некротизирующий фасциит-более распространенная некротизирующая ИКМТ. В последнее десятилетие все чаще встречается в странах Северной Америки.

Для некротизирующего фасциита парадоксально наличие минимальных симптомов со стороны кожи и

мягких тканей при поверхностном визуальном осмотре, однако боли в пораженной области могут быть такими интенсивными, что иногда требуют назначения наркотических анальгетиков. В большинстве случаев возбудителем является *Streptococcus pyogenes*, реже *S. aureus*, особенно штаммы, вырабатывающие PVL, в последнее время регистрируются случаи некротизирующего фасциита, вызванного внебольничными MRSA. Грамотрицательные микроорганизмы, в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, могут также быть этиологическим агентом, чаще у пациентов со сниженным иммунитетом, что должно приниматься во внимание при выборе начальной эмпирической терапии. [1,4,19]

Поверхностные инфекции чаще всего лечатся местно и редко нуждаются в назначении системных антибиотиков. С другой стороны, более глубокие инфекции – лимфангит, лимфаденит, целлюлит и некротизирующий фасциит – тяжелые заболевания, которые могут угрожать жизни пациента. Они требуют назначения системной антибактериальной терапии и иногда – дренирования и хирургической обработки раны. Несмотря на этиологию, фасциит – показание к срочному хирургическому вмешательству, назначению антибиотиков широкого спектра действия. При инфекциях кожи и мягких тканей антибактериальная терапия длится до 14 дней. [4,19]

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

Так как *S. aureus* является обитателем кожных покровов – он является основной причиной инфекции хирургических ран. Послеоперационные раневые инфекции характеризуются прогрессирующим отеком, эритемой и болью вокруг хирургической раны спустя 2 или более дня после вмешательства, часто сопровождаются общей симптоматикой. Основным методом лечения – ревизия (хирургическая обработка) раны, язвы или повреждения. При поверхностных поражениях, снятии швов, проведении повторной хирургической обработки, достаточно 7-10 дней антибактериальной терапии. При поражении более глубоких структур (например, кости) или инородного материала (например, протезов), необходимо удалить инородный материал и проводить продолжительную антибактериальную терапию парентерально в течение 4-6 недель. [4,19,20]

Бактериемия

Общий показатель смертности от стафилококкового сепсиса колеблется от 11 до 43 процентов. Факторы, обуславливающие высокую летальность: возраст более 50 лет, неустраняемый очаг инфекции и тяжелые основные сердечно-сосудистые, неврологические или респираторные заболевания. Сепсис, вызванный метициллин-резистентными штаммами, не ассоциирован с высокой летальностью. Частота осложнений от стафилококковой бактериемии высокая, колеблется от 11 до 53 процентов. Около 31 процента пациентов с бактериемией, не имеющих признаков эндокардита имеют симптомы метастатических инфекций. [9]

Нарастающий процент бактериемий зависит от числа катетеризаций. Уровень осложнений ниже для катетер-ассоциированных инфекций, чем при всех случаях бак-

териемии (24 процента), как и общий уровень летальности (15 процентов). Пациенты с бактериемией или лихорадкой, сохраняющейся более 72 часов после удаления катетера, имеют более высокий риск развития осложнений. Доля эндокардитов у пациентов с катетерами, рассчитанная исходя из клинических показателей, также низкая, колеблется от 0 до 18 процентов. Несколько исследований, однако, предполагают, что доля эндокардитов может быть выше. [4,9,14]

Доля инфекций кровотока, вызванных *S. aureus*, в значительной степени выросла за прошедшие десятилетия. Она обычно разделяется на две категории: нозокомиальная бактериемия, при которой положительная гемокультура наблюдается через более, чем 2 дня после госпитализации, и внебольничная бактериемия, выявляемая амбулаторно или до 2 суток после госпитализации. Тем не менее, современные схемы лечения пациентов и нарастающее количество пациентов с факторами риска, сопутствующими заболеваниями привели к перекресту этих двух категорий. [3,4,9]

Проведенные исследования подразделяют пациентов с внебольничной бактериемией на 3 группы: (1) бактериемия, связанная с организациями здравоохранения, (2) бактериемия, связанная с наличием у пациента сопутствующих заболеваний, факторов риска (3) бактериемия без каких-либо прерасполагающих факторов. В США ежегодно регистрируется 17 случаев на 100,000 населения. 3 подгруппа составляет всего только 5% от общего количества. MRSA обнаруживался в среднем у 16% от всех пациентов с наличием факторов риска и ни у одного пациента без каких-либо предрасполагающих факторов. MRSA были полирезистентными микроорганизмами и не соответствовали по своему типу CA-MRSA. Эти пациенты получили их в результате предыдущих госпитализаций. У всех остальных пациентов были предрасполагающие факторы, в том числе и внутрисосудистые катетеры в анамнезе. Большинство случаев (35%) были связаны с наличием у них имплантатов, сопровождавшихся бактериемией без определенного патологического очага (18%), целлюлитами (17%) и эндокардитами (13%). Бактериемия у пациентов без каких-либо предрасполагающих факторов всегда была связана с поддающимся обнаружению очагом инфекции, чаще всего инфекции кожи и мягких тканей, остеомиелиты, артриты и эндокардиты.

Таким образом, первые две подгруппы сопоставимы с нозокомиальной бактериемией, с большой долей инфекций, связанных с использованием аппаратов, приборов, имплантатов и т.д., вызываемых полирезистентными микроорганизмами. Бактериемия у пациентов без каких-либо прерасполагающих факторов больше походит на классическую внебольничную бактериемию и вызывается антибиотикочувствительными микроорганизмами, всегда имеется связь с поддающимися обнаружению очагами или с инфекционным эндокардитом. [4,13,18]

В сравнении с другими микроорганизмами, доля *S. aureus* как этиологического агента нозокомиальных и внебольничных бактериемий высока – в одном из исследований приведены следующие данные по этиологии внебольничной бактериемии: *S. aureus* 18%, *E. coli*

15%, коагулозонаegative стафилококки 12%, пневмококки 7%. [4,13]

S. aureus – одна из главных причин нозокомиальной бактериемии. Ее развитию чаще всего предшествуют инвазивные медицинские манипуляции на контаминированной области, раневая инфекция, нозокомиальная пневмония, вызванная *S. aureus*, однако обычно она ассоциировалась с внутрисосудистыми или мочевыми катетерами. Бактериемию, вызванную *S. aureus* необходимо исключить в каждом случае внутригоспитального лихорадочного эпизода или септического состояния. В одном из исследований предполагается, что более 13% случаев нозокомиальной бактериемии, вызванной *S. aureus* могут осложняться инфекционным эндокардитом, даже при отсутствии кардиологических факторов риска. [4,13,18]

Небольшая часть бактеремий или локальных инфекций развивается в сепсис. *S. aureus* – один из наиболее распространенных возбудителей сепсиса. Факторы риска развития сепсиса включают: пожилой возраст, иммуносупрессию, химиотерапию, инвазивные процедуры. Клиническая картина стафилококкового сепсиса сходна с грамотрицательным сепсисом, с лихорадкой, гипотензией, тахикардией и тахипноэ. В тяжелых случаях сепсис прогрессирует до полиорганной недостаточности, ДВС-синдрома, лактатацидоза и заканчивается летальным исходом. [9,13,18]

В последнее время описаны случаи тяжелого сепсиса, вызванного CA-MRSA, часто ассоциированного с некротической пневмонией, с молниеносной пурпурой и синдромом Уотерхауза – Фридрихсена: клиническое течение заболевания у таких пациентов очень напоминает фульминантное течение менингококцемии и представляет собой крайне тяжелое течение инвазивной стафилококковой инфекции; клиническими отличительными признаками являются огромные участки поражения кожи пурпурного цвета, лихорадка, гипотензия, ДВС, лейкопения и нейтропения, выраженная тахикардия и метаболический ацидоз которые быстро нарастают, несмотря на самое срочное начало интенсивной терапии; летальность даже при адекватном лечении составляет до 60 %.

Несмотря на пока еще относительную редкость, эти инфекции наблюдались у преимущественно здоровых людей, и часто характеризовались быстрым прогрессированием и высокой заболеваемостью и летальностью.

Фульминантная пурпура – редкий синдром быстро прогрессирующего внутрисосудистого тромбоза и геморрагического инфаркта кожи, сопровождающегося шоком и ДВС – синдромом. Чаще всего фульминантная пурпура сопутствует бактериальным и вирусным инфекциям, в основном вызываемых менингококком и вирусом ветряной оспы, реже-инфекциях, вызванных *Staphylococcus aureus*, обычно сопровождающаяся синдромом токсического шока, стрептококковых инфекциях, кори, риккетсиозах, инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами.

На основании огромного опыта, множество авторов уверены, что пациенты с острой инфекционной фульминантной пурпурой должны получать антибактериальную терапию, эффективную не только против *Neisseria*

meningitidis и стрептококков, но и также против метициллин-резистентного *S. aureus*. [16,17]

Лечение стафилококковой бактериемии зависит от характера первичного очага, имеются или нет метастатические поражения. Инфекция, развившаяся вокруг сосудистых катетеров, требует их немедленного удаления. Катетер-ассоциированная стафилококковая бактериемия без развития поражения тканей вдоль катетера требует назначения антибактериальной терапии от 10 до 14 дней без удаления катетера с введение препаратов во все отверстия катетера. [4,9]

Метастатические инфекции.

S. aureus имеет тенденцию к распространению в определенных органах и системах: костях, суставах, почках, легких, сердце и т.д. Скопления гноя в этих местах сохраняются как потенциальные очаги рецидива инфекции. Пациенты, у которых сохраняется лихорадка, несмотря на адекватную терапию, должны быть обследованы на предмет наличия очагов скопления гноя. [4]

Эндокардит: Заболеваемость эндокардитом, вызванным *S. aureus* возросла и сейчас оценивается от 25 до 35 % от всех случаев. Он встречается у внутривенных наркоманов, пожилых пациентов, пациентов с протезированными клапанами, и госпитализированных пациентов. Во всех 4 группах начало заболевания может быть ограничено лихорадкой и слабостью, что затрудняет постановку диагноза. В отличие от эндокардита, вызванного менее вирулентными возбудителями, эндокардит, вызванный *S. aureus*, характеризуется быстрым началом, высокой лихорадкой, поражением клапанов сердца и отсутствием физикальных признаков заболевания в начальном периоде.

В случаях эндокардита, связанного с внутривенным употреблением наркотиков, поражаются преимущественно правые отделы сердца, пациенты молоды, уровень смертности низкий и у большинства пациентов нет в анамнезе предшествующего поражения клапанного аппарата сердца. Прогноз ухудшается для внутривенных наркоманов, имеющих запущенное заболевание, ассоциированное с ВИЧ-инфекцией. В случаях эндокардита, не связанного с внутривенным употреблением наркотиков, чаще поражаются левые отделы сердца, пациенты старше, уровень летальности высокий (от 20 до 44 %), поражаются преимущественно поврежденные клапаны сердца. В одном обзоре сообщалось, что доля эмболических и неврологических осложнений стафилококкового эндокардита с поражением левых отделов сердца составляла 50%.

S. aureus – один из наиболее распространенных патогенных микроорганизмов при развитии нозокомиальных эндокардитов и эндокардитов протезированных клапанов; внутрисосудистые катетеры – наиболее частый источник бактериального заражения. Смертность от нозокомиального эндокардита, независимо от патогена, составляет от 40 до 56%, ее уровень даже еще выше, когда возбудителем является *S. aureus*. В большинстве этих случаев диагноз остается неясным из-за наличия сопутствующих заболеваний или назначения антибиотиков. Эндокардит протезированных клапанов, особенно в раннем послеоперационном периоде, часто имеет фульминантное течение и характеризуется фор-

миродоставлении миккардиальных абсцессов и развитием недостаточности клапанов сердца. [4,9,13,14]

Менингит – может быть гематогенного или послеоперационного происхождения. Гематогенный менингит – часть огромного числа диссеминированных инфекций, часто сопровождается эндокардитом и остеомиелитом. Как следствие инфекций придаточных пазух носа, носоглотки, полостей уха и сосцевидного отростка, а также бактериемий возбудитель проникает в ЦНС и способствует образованию эпидуральных абсцессов и гнойных внутричерепных флебитов. *S. aureus* выделяют у 10 — 15% пациентов с абсцессами головного мозга, разившимися после черепно-мозговых травм. [4,9]

Гнойный перикардит – результат контагиозной контаминации во время хирургических операций, местного распространения паравальвулярных инфекций или эмболизации септического материала в коронарных артериях, в 20% случаев вызван *S. aureus*. Внезапная боль в грудной клетке и септическое состояние с возможными тампонадой или острой сердечной недостаточностью при наличии какой-либо стафилококковой инфекции может навести на мысль о наличии смертельного осложнения. [4]

Легочные инфекции: *S. aureus*-этиологический агент в примерно 10% микробиологически подтвержденных случаях внебольничных пневмоний и в 20%-30% случаев нозокомиальных пневмоний. Клинические проявления пневмонии, вызванной *S. aureus* часто неотличимы от пневмоний, вызванных другими возбудителями, хотя пневмония, вызванная *S. aureus* – типично некротическая инфекция с быстрым прогрессированием до деструкции тканей и образованием полостей. Внебольничная пневмония, вызванная *S. aureus* встречается в основном у пожилых людей, однако также и у пациентов с предрасполагающими факторами: сахарный диабет, алкоголизм и типична во время эпидемии гриппа. Для нее характерна высокая летальность, особенно когда она сочетается с респираторным дистресс-синдромом или септическим шоком. [4]

Некротическая пневмония, вызванная PVL-положительным *S. aureus* (в основном штаммы CA-MRSA) была признана в США новой нозологической формой с неблагоприятным прогнозом.

Классическая клиническая картина PVL-ассоциированной пневмонии: здоровые во всех остальных отношениях молодые совершеннолетние и дети, начальная симптоматика у которых напоминает гриппоподобное заболевание (гипертермия, миалгия, ознобы) ± диарея и рвота как результат продукции других стафилококковых токсинов ± токсический шок, а также: лихорадка >39°C; тахикардия > 140 ударов в минуту; кровохарканье; гипотензия; выраженная лейкопения (количество лейкоцитов в начале заболевания может быть в норме); мультилобулярные (полисегментарные) инфильтраты при рентгенографии органов грудной клетки, обычно сопровождающиеся плевральным выпотом и часто – образованием полостей; очень высокий уровень СРБ (часто >200-350 г/л); быстрое развитие респираторного дистресс-синдрома; в мазке мокроты по Граму обнаруживаются пласты стафилококков. [15]

Неосложненные случаи без явной деструкции ткани

и отсутствием осложнений поддаются адекватной антибактериальной терапии продолжительностью от 10 до 15 дней. При наличии эмпиемы плевры продолжительность антибактериальной терапии определяется сроками сохранения плеврального выпота. При эндокардите правых отделов сердца лечение продолжается в соответствии со схемами лечения стафилококкового бактериального эндокардита. [4,15]

Остеомиелит бывает острым и хроническим. Острый остеомиелит определяется как первый эпизод, отвечающий на лечение в течение 6 недель. Он обычно гематогенного происхождения и превалирует у детей и пожилых пациентов. Симптоматика: озноб, фебрильная лихорадка, недомогание, локальный отек и болезненность. Диагноз хронической инфекции рассматривается во всех остальных случаях, включая рецидив ранее леченого или нелеченного заболевания и инфекция, возникающая при контакте. Процесс может развиваться в течение нескольких месяцев или, даже, лет и характеризуется незначительно выраженным воспалением, некрозом, секвестрированием, нагноением, образованием свищей и рецидивами. [3,4,9]

Остеосинтезные протезы инфицируются в 1-2% случаев. *S. aureus* – второй по частоте этиологический агент после коагулазонегативных стафилококков.

S. aureus остается самой частой причиной развития септического артрита у детей и негонококковых артритов у взрослых. Факторами риска у взрослых являются ревматоидный артрит и сахарный диабет. Септический артрит может быть следствием гематогенного распространения инфекции, травмы или ятрогеном, развившимся после пункции сустава или артроскопии. Основные симптомы – острая боль и опухание сустава. Лечение аналогично проводимому при остеомиелите.

Септический бурсит – острая инфекция, поражающая околосуставную сумку, чаще в области локтевого отростка и надколенника, проявляющаяся околосуставным воспалительным процессом. *S. aureus* – этиологический агент 80% септических бурситов. Прогноз заболевания благоприятный, однако требуется 2-3 недели адекватной антибактериальной терапии, иногда – хирургическое вмешательство. [4,21,22,19]

Глубокие инфекционные процессы (артриты, остеомиелиты) и эндокардит должны лечиться антибиотиками от 4 до 6 недель. [4]

Первичный пиомиозит – редкая подострая инфекция скелетных мышц гематогенного происхождения. Редкость заболевания обусловлена высокой резистентностью скелетных мышц к инфекции. Чаще всего встречается в Африке, южной части Тихого океана и очень редко в Северном полушарии. Поражаются любые мышцы, чаще четырехглавая мышца бедра и пояснично-подвздошная. *S. aureus*-этиологический агент в 80% случаев.

Клиническая симптоматика развивается в 3 стадии: сначала легкие судороги, субфебрилитет, общая слабость и мышечные боли, затем формируется мышечный абсцесс, что проявляется болью, отеком мышц, болезненностью при пальпации, септическим состоянием. Без лечения развивается 3 стадия с деструкцией мышц, локальным распространением инфекции (остео-

миелит, остеоартрит) или септицемией и диссеминацией в отдаленные области. Антибактериальная терапия ступенчатая – 7-14 дней антибиотик вводится парентерально, затем переходят на пероральный прием препарата до 6 недель. [4,19]

Токсин-ассоциированные заболевания включают в себя токсический эпидермальный некролиз, стафилококковый синдром токсического шока и отравление стафилококковым энтеротоксином. Так как заболевания вызываются токсинами, часто невозможно обнаружить микроорганизмы, вызвавшие симптомы, в пораженной области или в гемокультуре.

Синдром токсического шока чаще развивается из мест колонизации, чем инфекционный процесс. Токсин синдрома токсического шока 1 (энтеротоксин F, TSST-1) является причиной более 90 % случаев у женщин, связан с менструациями (использование сверхабсорбентных тампонов во время менструаций), другие энтеротоксины – причина половины случаев, не имеющих отношения к менструациям. Число случаев, не связанных с менструациями, в настоящее время выросло и составляет треть всех заболеваний, они связаны с местной инфекцией, хирургическими вмешательствами или укусами насекомых. У таких

пациентов уровень смертности значительно выше, чем у пациентов с менструальным синдромом токсического шока. Диагностическими критериями стафилококкового синдрома токсического шока являются лихорадка, гипотония, диффузная пятнистая сыпь с последующим шелушением, поражение трех из перечисленных органов или систем: печени, кроветворной системы, почек, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, мышц, центральной нервной системы. [4,9]

Лечение инфекций, вызванных золотистым стафилококком.

Лечение синдрома токсического шока направлено против последствий воздействия токсина. Лечебные мероприятия включают в себя: возмещение жидкости (переливание кровезаменителей), тщательное наблюдение, антибактериальную терапию для элиминации стафилококковой колонизации или инфекции и удаление инфицированного материала. Значение глюкокортикоидов неясно. Исследования in vitro показали, что использование иммуноглобулинов для внутривенного введения с высокими титрами антител против энтеротоксинов предупреждает стимуляцию Т-лимфоцитов энтеротоксинами, предполагая, что иммуноглобулины

Таблица 3. Примерная эмпирическая антибактериальная терапия пациентов, у которых заподозрена стафилококковая инфекция [2]

	Тяжелые инфекции		Легкие и среднетяжелые инфекции	
	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Пациенты с факторами риска, связанными с системой здравоохранения *	Ванкомицин	Линезолид	Эмпирическая терапия пенициллиназоустойчивыми пенициллинами ‡ §	Линезолид
	Тейкопланин	Хинупристин/далфопристин	Цефалоспорины первого поколения § ¶	Котримоксазол
		Даптомицин †	Ванкомицин **	Клиндамицин
				Тетрациклин † †
Пациенты без факторов риска, связанных с системой здравоохранения *	Ванкомицин	Линезолид	Пенициллиназоустойчивый пенициллин ‡	Линезолид
	Тейкопланин	Хинупристин/далфопристин	Цефалоспорины первого поколения § ¶	Котримоксазол
		Даптомицин †		Клиндамицин
			Пенициллиназоустойчивый пенициллин ‡ плюс один из нижеследующих: Триметоприм/сульфаметоксазол Клиндамицин Тетрациклин † †	

* Недавняя госпитализация (1-24 месяцев), недавнее амбулаторное обращение (12 месяцев), недавнее пребывание в доме престарелых (12 месяцев), недавний прием антибиотиков (1-12 месяцев); гемодиализ, хроническое заболевание, внутривенное употребление наркотиков, близкий контакт с лицами, имеющими факторы риска.

‡ Необходимо избегать применения даптомицина при лечении пневмонии, вызванной MRSA.

† Оксациллин, нафциллин, диклоксациллин.

§ Избегать бета-лактамов антибиотиков в районах (местностях) с высоким преобладанием внебольничных MRSA.

¶ Цефазолин, цефалексин.

** Ванкомицин не должен назначаться в качестве эмпирической терапии при лечении фурункулов и нетяжелых инфекциях кожи и мягких тканей.

†† Миноциклин (предпочтительнее) или доксициклин.

могут играть роль в лечении синдрома токсического шока. [9,14]

К сожалению, даже адекватные антибактериальные препараты имеют ограниченные способности влиять на исход тяжелых инфекций. При высокой вероятной смертности важно как можно быстрее назначить правильную антибактериальную терапию. В настоящее время уже нельзя быть уверенными, что β -лактамы действуют на любые стафилококки.

Оксациллин, цефалоспорины I поколения-предпочтительные препараты при инфекциях, вызванных метициллин-чувствительными золотистыми стафилококками (MSSA). При тяжелых инфекциях используются парентерально, переходят на пероральный прием при улучшении состояния больного. [9,11]

Мупироцин. Резистентность MRSA к мупироцину-низкого уровня, не имеющая большого клинического значения. Мупироцин не имеет перекрестной резистентности с другими группами антибиотиков, вследствие чего его использование не приводит к селекции резистентности к системным антибиотикам [15,19,21,22]. В США появилось большое количество сообщений о высоком уровне резистентности к мупироцину среди штаммов CA-MRSA, поэтому рекомендуется не назначать мупироцин эмпирически и в случае наличия штаммов MSSA – только в случаях рецидивов MRSA-инфекции после купирования острого инфекционного процесса. [14,15]

Фузидиевая кислота при лечении поверхностных инфекций кожи не уступает по эффективности мупироцину. Однако этот препарат может применяться и системно, в связи с чем его местное применение менее предпочтительно по сравнению с мупироцином. Резистентность к данному препарату у стафилококков, включая даже нозокомиальные штаммы MRSA, встречается редко. Применение фузидиевой кислоты в комбинации с другими антибиотиками, преимущественно ванкомицином, показало достаточно хороший клинический эффект (выздоровление 60-100% больных), тогда как данные о монотерапии ограничены. [7,19, 21,22]

Клиндамицин – обладает относительно высокой активностью *in vitro* против внебольничных штаммов MRSA. Преимуществом является относительная дешевизна и наличие форм для перорального и парентерального применения, что позволяет использовать их в амбулаторных условиях, в том числе в виде ступенчатой терапии. Недостаток лечения-развитие диареи (или псевдомембранозного колита), вызываемой *Clostridium difficile* и быстрое развитие резистентности в некоторых регионах мира.

Клиндамицин широко используется для лечения инфекций кожи и мягких тканей, особенно у пациентов с аллергией на пенициллин. Ограничение использования клиндамицина при инфекциях, вызванных CA-MRSA-индуцибельная резистентность, которая приводит к резистентности к клиндамицину во время терапии и сопровождается отсутствием эффекта от проводимого лечения. Штаммы *S. aureus* с данным типом резистентности устойчивы к эритромицину, но при стандартных тестах показывают чувствительность к клиндамицину. Большинство микробиологических лабораторий выполняют двухдисковое диффузное исследование (D-тест)

для выявления данного типа резистентности (в случае, если D-тест показывает наличие индуцибельной резистентности к клиндамицину – выдается результат, что штамм резистентен к клиндамицину). Если штамм *S. aureus* чувствителен к клиндамицину, но резистентен к эритромицину, важно убедиться до начала терапии, что был проведен D-тест. Клиндамицин (так же как и *линезолид*) способствует выключению продукции токсинов стафилококками: снижает продукцию токсина синдрома токсического шока – 1 на 95% в стационарную фазу бактерий, препятствует продуцированию альфа-токсина, уменьшает продуцирование PVL. [15,21]

Ни *триметоприм-сульфаметоксазол*, и не *тетрациклины* в большинстве случаев не рекомендуются как эмпирическая монотерапия для негнойных целлюлитов неуточненной этиологии из-за наличия устойчивости к данным препаратам стрептококков группы А. Тем не менее, эти препараты – обоснованный выбор в случаях, когда инфекция MRSA подтверждена или наиболее вероятно из-за наличия гнойного материала. Некоторые клиницисты предлагают добавлять β -лактамный антибиотик, обладающий активностью против стрептококков, если триметоприм или тетрациклины используются при негнойных целлюлитах в вызывающих сомнения случаях. Недостатком препаратов группы тетрациклинов является неблагоприятный профиль безопасности и невозможность их применения у детей. Ряд авторов высказывают предположения о возможности использования тетрациклинов в комбинации с рифампицином. *Триметоприм-сульфаметоксазол in vitro* имеет активность против многих штаммов *S. aureus*, включая штаммы MSSA и MRSA. Было обнаружено, что триметоприм-сульфаметоксазол обладает быстрым бактерицидным эффектом против штаммов CA-MRSA *in vitro* в сравнении с линезолидом, клиндамицином или миноциклином. Имеющиеся в настоящее время *тетрациклины* с активностью *in vitro* против штаммов CA-MRSA включают тетрациклин, миноциклин и доксициклин. Доксициклин и миноциклин отличаются лучшей переносимостью, фармакокинетическим профилем и антистафилококковой активностью, чем тетрациклин. Доксициклин или миноциклин – целесообразная альтернатива для лечения инфекций кожи и мягких тканей, вызванных CA-MRSA; важно знать, как и для других препаратов, локальную чувствительность штаммов CA-MRSA к тетрациклинам. [2,4,19]

Линезолид (Zivox), новейший антибактериальный препарат из группы оксазолидинонов, активен против практически всех штаммов MRSA и стрептококков группы А. Недостатками данного препарата являются высокая стоимость и (в редких случаях) гематотоксичность. Линезолид можно рассматривать как один из альтернативных вариантов терапии у пациентов с тяжелыми или среднетяжелыми инфекциями, вызванными внебольничными штаммами MRSA. Длительное назначение линезолида увеличивает вероятность развития устойчивости, вероятно, через накопление мутаций в дубликатах 23S рибосомальной РНК золотистого стафилококка. В этой связи возникает опасение, что хорошая переносимость и благоприятные фармакокинетические свойства препарата могут стать причиной его чрезмер-

но широкого применения, которое сопряжено с риском возникновения резистентности не только к линезолиду, но и новым представителям класса оксазолидинов, которые находятся сейчас в стадии разработки. С целью профилактики резистентности следует тщательно контролировать использование линезолида и резервировать его для лечения серьезных и осложненных инфекций, преимущественно вызванных резистентными грамположительными бактериями (при наличии таких заболеваний затягивать назначение препарата нецелесообразно). Основными показаниями к назначению препарата являются: ИКМТ, включая диабетическую стопу, инфекции, вызванные MRSA, тяжелые нозокомиальные и внебольничные пневмонии, инфекции, вызванные ванкомицин-резистентным *Enterococcus faecium*. [2,7,10,11,19,20]

Рифампицин высоко активен против *S. aureus*, в том числе и против CA-MRSA; тем не менее, он не может быть использован в качестве препарата для монотерапии так как устойчивость к препарату развивается быстро по причине точечной мутации РНК-полимеразной мишени. Комбинации триметоприма или доксицилина с рифампицином иногда используется для лечения инфекций кожи и мягких тканей, вызванных внебольничными MRSA, несмотря на то, что недостаточно данных, указывающих на эффективность данных схем. Комбинация рифампицина с ванкомицином в терапии эндокардитов, вызванных MRSA, не превышала по эффективности монотерапию ванкомицином. В некоторых описанных случаях докладывается об успешном использовании рифампицина в комбинации с ванкомицином, триметоприм-сульфаметоксазолом, цiproфлоксацином и тетрациклинами для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*. Тем не менее, нет неопровержимых доказательств, что добавление рифампицина приносит более ощутимый результат, чем монотерапия вышеперчисленными препаратами в лечении инфекций, вызванных CA-MRSA. [2,19,22,23]

Макролиды. Резистентность не только нозокомиальных, но и внебольничных штаммов MRSA к эритромицину достаточно высока, что не позволяет рекомендовать широкое применение данного препарата, а также других макролидов в терапии инфекций, вызванных MRSA[4].

Фторхинолоны. Не смотря на то, что фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин и цiproфлоксацин) ранее были одобрены для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *S. aureus*, устойчивость к ним золотистого стафилококка развивается быстро и уже широко распространена. В настоящее время получила широкую распространенность резистентность к фторхинолонам среди штаммов CA-MRSA-они не рекомендованы для лечения инфекций, вызванных CA-MRSA. [4,14,21,22]

Ванкомицин по-прежнему считается препаратом выбора для стационарных пациентов с инвазивной инфекцией, вызванной *Staphylococcus aureus*, в том числе и вызванных MRSA из-за накопленного большого клинического опыта его использования при данных инфекциях, благоприятного профиля безопасности и относительно низкую стоимость. Антибиотик активен практи-

чески против всех штаммов MRSA, хотя описаны случаи выявления штаммов стафилококков со сниженной чувствительностью к этому препарату (VISA, VRSA). Ряд недостатков, таких как относительно частые нежелательные лекарственные реакции (флебиты, нефротоксичность, ототоксичность, нейтропения) и отсутствие форм для перорального приема и внутримышечного введения, затрудняют использование ванкомицина в амбулаторной практике.

Тем не менее, его эффективность при лечении инфекций, вызванных MRSA, в последнее время подвергается сомнению вследствие его медленного бактерицидного эффекта, недостаточного проникновения в ткани и данные последних наблюдений, свидетельствующих о возрастании величины МПК для ванкомицина при лечении инфекций, вызванных *S. aureus*. О несостоятельности терапии ванкомицином сообщалось у пациентов с MRSA-инфекцией и показателем МПК 2 мкг/мл для ванкомицина, несмотря на более высокие минимальные концентрации ванкомицина (> 15 мкг/мл). Недостаточное проникновение ванкомицина в легочную ткань может способствовать субоптимальным клиническим исходам у пациентов с пневмониями, вызванными MRSA. Когда ванкомицин используется для лечения тяжелых инфекций, важно убедиться, что минимальные концентрации ванкомицина адекватны: 10-15 мкг/мл при бактериемии и инфекциях кожи и мягких тканей, 15-20 мкг/мл при пневмонии. [12,15,20]

Клиническими показаниями для назначения *тейкоплаганина* являются инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей, эндокардит, хронический остеомиелит, инфицирование пейсмеккеров, искусственных суставов, сосудистых протезов (препарат вводится обычно 1 раз в сутки; в сравнении с ванкомицином-более активен в отношении MRSA и энтерококков, реже вызывает нежелательные реакции – возможно длительное применение до 6 месяцев, может вводиться путем медленной внутривенной инфузии или струйно). Применение *тейкоплаганина* для лечения стафилококковых инфекций может приводить к возникновению мутаций и селекции мутантов с высокими значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК), что может сопровождаться клинической неэффективностью препарата. [12]

Новые гликопептиды: на различных стадиях исследований на настоящий момент находится целый ряд препаратов. *Рамоплагин* может приниматься внутрь, обладает бактерицидным действием. *Оритаванцин*, *телаванцин*-полусинтетические производные ванкомицина. *Оритаванцин* несколько активнее *in vitro*, чем ванкомицин. *Телаванцин* обладает быстрым бактерицидным действием и проявляет активность в отношении некоторых ванкомицинорезистентных штаммов. *Далбаванцин (Zeven)* – полусинтетическое производное природного гликопептида A-40926, аналог *тейкоплаганина*. В проведенных исследованиях *далбаванцин* оказался не более широкого спектра, чем все остальные гликопептиды, однако показал намного лучшую переносимость, при длительном применении препарата появляется резистентность энтерококков и стафилококков, имеющих *vanA*-кластеры генов, но он остается чрезвычайно активным против всех остальных стафилококков и

стрептококков, обладает высокой антибактериальной активностью, со снижением значений МПК грамположительных возбудителей для далбаванцина в 10-25 раз по сравнению с МПК для ванкомицина и тейкоплагина; имеет очень длительный период полувыведения (от 6 до 10 дней), поэтому быть назначен 1 раз в неделю внутривенно. При проведении клинических испытаний (1г, затем 500 мг через 1 неделю) был высоко эффективен при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, катетер-ассоциированных инфекций. Рассматривается как перспективный препарат для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, инфекционного эндокардита, сепсиса, вызванных грамположительной микрофлорой. [12]

Тигециклин является производным миноциклина, представляет группу глицилциклинов, преодолевающим механизмы резистентности к тетрациклинам и активным в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая MRSA. Тигециклин хорошо проникает в ткани, однако его низкая пиковая (максимальная) концентрация в сыворотке крови и бактериостатический механизм действия препятствуют использованию препарата при осложнении бактериемией инфекций, вызванных MRSA. Показания к применению препарата при тяжелых инфекциях, вызванных MRSA, продолжают изучаться, с этой точки зрения он является препаратом резерва для пациентов с поливалентной медикаментозной аллергией или не переносящих другую терапию. [21,22,23]

Даптомицин (Cubicin) является представителем группы липопептидов. Обладает выраженной бактерицидной активностью против грамположительных микроорганизмов, включая метициллинорезистентные и ванкомицинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и высокой эффективностью при лечении грамположительных инфекций кожи и мягких тканей. В США даптомицин утвержден в протоколах для лечения пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей. Успешно излеченные больные составляют около 75%-как и при применении ванкомицина. Он может быть также использован при MRSA-бактериемии, включая инфекционный эндокардит правых отделов сердца. Даптомицину не свойственна перекрестная резистентность. Демонстрирует *in vitro* и *in vivo* быструю бактерицидную активность против MRSA, VRSA и VRE, поэтому может применяться для лечения крайне тяжелых пациентов и к нему медленно развивается резистентность. Дополнительным преимуществом является однократное введение даптомицина 1 раз в день. Однако даптомицин существует только в форме для парентерального введения, что существенно ограничивает применение данного препарата при тяжелых инфекциях и делает невозможным проведение ступенчатой терапии. Установлено, что даптомицин в дозе 6 мг/кг/сутки действует так же, как и стандартная терапия (антистафилококковый пенициллин или ванкомицин с гентамицином) при лечении бактериемии и эндокардита, вызванного *S. aureus*. Важно помнить, что даптомицин не следует назначать для лечения пневмоний, в том числе и вызванных MRSA, так

как он инактивируется легочным сурфактантом; тем не менее, он может рассматриваться как препарат, альтернативный ванкомицину при тяжелых инфекциях кожи и мягких тканей или эндovasкулярных инфекциях, вызванных MRSA.

Стрептограмины обладают уникальным механизмом антибактериального действия: они прерывают трансляцию мРНК, необходимую для синтеза белков. Инъекционная форма стрептограминов – **хинупристин/далфопристин (синерцид)** – имеет высокую активность в отношении полирезистентных штаммов бактерий. Хинупристин/далфопристин является комбинацией двух веществ: далфопристина – стрептограмина А, и хинупристина – стрептограмина В, их соотношение составляет 30/70. Комбинация данных препаратов имеет высокую бактерицидную активность против MLSB-чувствительных штаммов, но имеет тенденцию к снижению бактерицидного эффекта в случаях конститутивной MLSB-резистентности, которая практически всегда имеется у нозокомиальных MRSA. Важно назначать относительно высокие дозы препарата (7,5 мг/кг каждые 8 часов), чтобы гарантировать эффективность препарата против данных микроорганизмов. Возможен синергизм хинупристина/далфопристина с β -лактамами антибиотиками и ванкомицином, особенно в отношении стафилококков, однако эти данные нуждаются в дополнительном клиническом подтверждении. Применяется при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, нозокомиальной пневмонии, бактериемии, вызванной ванкомицин-резистентным *E. faecium*. [4,19,23]

Кроме новых гликопептидов, оксазолидинонов разработаны также **цефтобипрол** и **цефтаролин** – первые β -лактамы антибиотиков широкого спектра действия с активностью против MRSA. Цефтаролин также показал *in vitro* активность против CA-MRSA. Оба препарата имеют высокое сродство к ПСБ 2а, который является главной детерминантой метициллин – резистентности среди стафилококков. В рандомизированном, двойном слепом клиническом испытании монотерапия цефтобипролом продемонстрировала эффективность, сходную с применением комбинации ванкомицина и цефтазидима при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, в том числе и вызванных MRSA. [23]

Профилактические мероприятия.

Разработана и проходит испытания конъюгированная антистафилококковая вакцина, содержащая полисахарид-протеиновый комплекс капсулы. Она улучшала фагоцитоз *in vitro* и увеличивала выживаемость в экспериментальных моделях стафилококковых инфекций, включая эндокардит. Также разрабатываются многокомпонентные вакцины, содержащие белки, которые идентифицированы как имеющие значение в патогенезе стафилококковых заболеваний.

В настоящее время предотвращение распространения инфекции зависит от применения соответствующих принципов инфекционного контроля.

Мероприятия по контролю за распространением MRSA включают взятие мазков из носа, изоляцию носителей и инфицированных пациентов до завершения деконтаминации, и постоянное выполнение профилактических

ких гигиенических мероприятий, таких как мытье рук и антисептика, эффективность которых была доказана. Эффективна эрадикация MRSA у носителей-медработников в носовых ходах мупироциновой мазью. С другой стороны, является более трудной задачей деконтаминация колонизированных или инфицированных пациентов. Большинство режимов деконтаминации рекомендуют ежедневное мытье тела в течение 1 недели мылом, содержащим хлоргексидин плюс обработка носовых ходов мупироциновой мазью с последующим микробиологическим контролем.

Мероприятия инфекционного контроля должны включать и лабораторные исследования. Определение клоанальности MRSA, полученных от нескольких пациентов очень важно, так как позволяет дифференцировать спорадические случаи MRSA – инфекций от более проблематичных эпидемий, вызванных MRSA. [2,4,14]

Литература

1. Белькова, Ю. А. Пиодермии в амбулаторной практике / Ю. А. Белькова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7. № 3. С. 255 – 270.
2. Zetola, N. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging threat / N. Zetola [et al.]. The Lancet Infect Dis 2005; 5: 275 – 86.
3. Wilks, D. The Infectious Diseases Manual / D. Wilks [et al.]. Second edition. 2003. Blackwell Science, UK.
4. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. 2005 Churchill Livingstone, Elsevier Inc., USA.
5. Aiello, A. E. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus among US prisoners and military personnel: review and recommendations for future studies / A.E. Aiello [et al.]. Lancet Infect. Dis. 2006; 6:335 – 41.
6. Zinderman, C. E. Community acquired Methicillin resistant Staphylococcus aureus among Military Recruits / C. E. Zinderman [et al.] // Emerging Infectious Diseases. Vol. 10, № 5, May 2004; 941 – 944.
7. Guidelines for the Management of Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA) Infections in the US Navy and Marine Corps. Navy Environmental Health Center. Portsmouth, USA. August 2005.
8. Ellis, M. W. Natural History of Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization and Infection in Soldiers / M. W. Ellis [et al.] // Clinical Infectious Diseases, October 2004; 39:971 – 9.

9. Lowy, F. D. Staphylococcus aureus Infections / F. D. Lowy // N. Engl. J. Med. Vol. 339, Number 8, August 20, 1998; P. 520 – 532.
10. M.H. Wilcox. Update on linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. Expert Opin. Pharmacother. (2005) 6(13):2315 – 2326.
11. Falagas, M. E. Linezolid versus glycopeptide or β -lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials / M. E. Falagas // Lancet Infect Dis 2008; 8: 53 – 66.
12. Van Bambeke, F. Glycopeptides and glycopeptidaseptides in clinical development: A comparative review of their antibacterial spectrum, pharmacokinetics and clinical efficacy / F. Van Bambeke // Current Opinion in Investigational Drugs 2006 7(8):740 – 749.
13. Archer, G. L. Staphylococcus aureus bacteremia – consider the source / G. L. Archer, M. W. Climo // N Engl J Med, Vol. 344, № 1. January 4, 2001; 55 – 56.
14. Garau, J. Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections / J. Garau [et al.] // Clinical Microbiology and Infection, Volume 15 Number 2, February 2009; 125 – 126.
15. Morgan, M. S. Diagnosis and treatment of Pantone – Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia / M. S. Morgan // International Journal of Antimicrobial Agents 30 (2007) 289 – 296.
16. Kravitz, G. R. Purpura Fulminans Due to Staphylococcus aureus / G. R. Kravitz // Clinical Infectious Diseases. 2005;40 (1 April): 941 – 7.
17. Chambers, H. F. Staphylococcal Purpura Fulminans: A Toxin-Mediated Disease? / H. F. Chambers // Clinical Infectious Diseases 2005; 40(1 April):948 – 50.
18. C. von Eiff. Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia / C. von Eiff // N Engl J Med, Vol. 344, № 1, January 4, 2001; 11 – 16.
19. Stevens, D. L. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections / D. L. Stevens [et al.] // Clinical Infectious Diseases 2005; 41(15 November):1373 – 406.
20. Weigelt, J. Linezolid versus Vancomycin in Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections / J. Weigelt [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy, June 2005. Vol. 49, № 6. P. 2260 – 2266.
21. Gosbell, I. B. Epidemiology, clinical features and management of infections due to community methicillin-resistant Staphylococcus aureus / I. B. Gosbell // Internal Medicine Journal 2005; 35: S120 – S135.
22. Cunha, B. A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: clinical manifestations and antimicrobial therapy / B. A. Cunha // Clin Microbiol Infect 2005; 11 (Suppl. 4): 33 – 42.
23. Ratnaraja, N.V.D.V. Current challenges in treating MRSA: what are the options? / N.V.D.V. Ratnaraja, P. M. Hawkey // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 6(5), 601 – 618 (2008).

Поступила 17.03.2011 г.