

УДК 616.24-002-053.8

Внебольничные MRSA – новая проблема антибиотикорезистентности

Л.С. Страчунский, Ю.А. Белькова, А.В. Дехнич

НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, Смоленск, Россия

Staphylococcus aureus остается одним из важнейших возбудителей инфекций человека. Особое беспокойство вызывает появление в последние годы инфекций, вызванных метициллинорезистентными *S. aureus* (MRSA) не только нозокомиального, но и внебольничного происхождения. Представлены основные отличия внебольничных MRSA от нозокомиальных MRSA, приведены данные об эпидемиологии и профи-

лактике распространения внебольничных MRSA. Особое внимание уделено вопросам диагностики и лечения инфекций, вызванных внебольничными MRSA.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, внебольничные инфекции, MRSA, антибиотикорезистентность.

Community-Acquired MRSA – New Problem of Antimicrobial Resistance

L.S. Stratchounski, Yu.A. Belkova, A.V. Dekhnic

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Staphylococcus aureus remains one of the most important human pathogens. Special attention is paid to a new problem – emerging and spreading of methicillin-resistant strains of *S. aureus* in the community (CA-MRSA). The main differences between community-acquired and nosocomial MRSA as well as epidemiological and biological peculiarities of CA-MRSA and possibil-

ities for prophylaxis of spreading of such strains are described. Special attention is paid to the diagnosis and treatment of community-acquired infections caused by MRSA.

Key words: *Staphylococcus aureus*, community-acquired infections, MRSA, antimicrobial resistance.

Введение

В январе 1999 г. тринадцатилетняя девочка из сельской местности штата Миннесота (США) поступила в клинику с лихорадкой, кровохарканием и нарушением дыхания. За сутки до госпитализации отмечался продуктивный кашель. При рентгеногра-

фии был выявлен инфильтрат в нижней доле левого легкого и экссудат в плевральной полости. Пациентка получала терапию нафциллином и цефтриаксоном. Через 5 ч после поступления в клинику у больной развилась гипотония, она была переведена на ИВЛ и ей был назначен цефотаксим. Состояние девочки продолжало ухудшаться, развился отек мозга и полиорганная недостаточность, приведшие к летальному исходу на 7-й день госпитализации. Из крови, мокроты и плевральной жидкости был выделен метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), чувствительный к антистафило-

Контактный адрес:
Леонид Соломонович Страчунский
Эл. почта: str@antibiotic.ru

кокковым антибиотикам, кроме β -лактамов. Как у пациентки, так и у ее родственников в анамнезе не было выявлено факторов риска инфицирования нозокомиальными патогенами [1].

Это лишь один из многочисленных примеров развития тяжелой инфекции, вызванной внебольничными штаммами MRSA.

Эпидемиология внебольничных MRSA

Определение понятия внебольничных метициллинорезистентных *S. aureus*

S. aureus остается одним из важнейших возбудителей инфекций человека, вызывая широкий спектр заболеваний: от легких и средней тяжести поражений кожи и мягких тканей до угрожающих жизни пневмонии, сепсиса и синдрома токсического шока.

Уже через несколько лет после внедрения в клиническую практику бензилпенициллина появились первые сообщения о выявлении резистентных к нему штаммов *S. aureus* (табл. 1); за последующие годы их количество значительно увеличилось, составив к 1966 г. 90% нозокомиальных и 70% внебольничных изолятов [2]. Внедрение в клиническую практику полусинтетических антистафилококковых пенициллинов, таких как метициллин и оксациллин, позволило эффективно лечить инфекции, вызванные пенициллинорезистентными стафилококками, но чувствительность их к данной группе препаратов сохранялась недолго. В 1961 г., через год после начала применения метицилина, появились первые сообщения о выявлении нозокомиальных штаммов *S. aureus*, резистентных к данному препарату [3]. В последующем их доля в этиологической структуре нозокомиальных стафилококковых инфекций продолжала увеличиваться во всем мире [4]. Так, в США за период с 1975 по 1998 гг. частота выявления нозокомиальных штаммов MRSA возросла с 2 до 50% [2]. В России этот показатель достиг 33,5% [5].

В последние годы появился целый ряд сообщений об амбулаторных инфекциях, вызванных MRSA. Вначале было высказано предположение,

что это нозокомиальные штаммы, распространившиеся за пределами стационаров, а пациенты находились в контакте с лицами, пребывавшими в лечебных учреждениях и длительно получавшими антибиотики, или имели какой-либо другой фактор риска инфицирования в анамнезе. В подтверждение этой теории приводились данные о высокой частоте носительства *S. aureus* – от 25 до 50% [6], которая может быть как транзитной, так и длиться годами. У 13–53% детей наблюдалась колонизация кожных покровов нозокомиальными штаммами *S. aureus* через 6 месяцев после выписки из стационара [7]. С другой стороны, в ряде случаев амбулаторные штаммы MRSA отличались от нозокомиальных по целому ряду показателей, основным из которых является отсутствие резистентности к большинству других классов антибиотиков. Инфекции, вызванные такими «неполирезистентными» штаммами MRSA, регистрируются все чаще, в том числе и у госпитализированных пациентов [8].

Как правило, колонизация кожных покровов и слизистых оболочек *S. aureus* протекает бессимптомно, вследствие чего выявить ее наличие, сроки и источник инфицирования становится затруднительным. Большинство исследователей ориентируются на временные рамки, расценивая все штаммы, вызвавшие инфекцию в амбулаторных условиях или в течение первых 48 ч после поступления в стационар, как внебольничные, т. е. термин «внебольничные» чаще свидетельствует о месте возникновения инфекции, а не о происхождении штамма [9]. В табл. 2 приведены основные термины, используемые для описания штаммов MRSA.

Так как под истинными внебольничными MRSA («community-acquired MRSA») следует понимать штаммы, резистентность которых развилась в амбулаторных условиях, D. Salgado и соавт. [9] предложили ввести термин «community-onset MRSA» – выявленные во внебольничных условиях, для характеристики штаммов, вызвавших инфекции вне стационара. Их в свою очередь можно подразделить на изоляты, выделенные у пациентов, имевших в анамнезе один или несколько факторов риска ин-

Таблица 1. Динамика развития резистентности к пенициллину и антистафилококковым пенициллинам [2]

Препарат	Внедрение в клиническую практику	Первые сообщения о выявлении резистентности	25% резистентность нозокомиальных штаммов	25% резистентность внебольничных штаммов
Пенициллин	1941 г.	Через 1–2 года	Через 6 лет	Через 15–20 лет
Метициллин	1961 г.	Менее чем через 1 год	Через 25-30 лет	Через 40–50 лет (прогнозируемая)

Таблица 2. Основные термины, используемые при описании MRSA

Международный термин	Эквивалент	Определение
Nosocomial MRSA	Нозокомиальные (внутрибольничные или госпитальные) MRSA	MRSA, выделенные от пациентов с инфекциями, развившимися после 48 ч пребывания в стационаре, или при доказанном генетическом родстве выделенного штамма с выявленными амбулаторно нозокомиальными изолятами
Community-onset MRSA (CO-MRSA)	MRSA, выявленные во внебольничных условиях	Все MRSA, выделенные от пациентов с инфекциями, выявленными амбулаторно, без учета факторов риска инфицирования/колонизации нозокомиальными MRSA
Health-care associated MRSA (HCA-MRSA)	MRSA, связанные с медицинской помощью	MRSA, выделенные при инфекциях, развившихся в амбулаторных условиях у пациентов с факторами риска инфицирования нозокомиальными MRSA
Community-acquired MRSA (CA-MRSA)	Амбулаторные (внебольничные) MRSA	MRSA, выделенные от пациентов с инфекциями, развившимися амбулаторно, при условии отсутствия факторов риска инфицирования нозокомиальными MRSA, отсутствии полирезистентности и/или с доказанным наличием SCCmec IV типа

фицирования нозокомиальными MRSA, и выделенные у пациентов, не имевших таковых (рис. 1). Данные метаанализа показали, что, по крайней мере, у 85% госпитализированных пациентов, инфекция у которых на основании временных рамок была расценена как внебольничная, и у 47,5% здоровых лиц, колонизированных MRSA, в анамнезе выявлялся более чем 1 фактор риска инфицирования нозокомиальными штаммами, тогда как среднее их

число достигало 4 (вариации 2–4) для первой группы и 5 (вариации 1–10) для второй. Показано, что существует высокая вероятность наличия у данной группы пациентов нозокомиальных штаммов MRSA, получивших распространение в амбулаторных условиях.

Частота выявления MRSA

Поскольку систематических исследований распространенности внебольничных MRSA в России, как и в других странах, не проводилось, сложно оценить истинные масштабы явления. По данным метаанализа, включавшего оценку 27 ретроспективных и 5 проспективных исследований, доля внебольничных штаммов MRSA среди всех резистентных штаммов, выделенных у госпитализированных пациентов на территории США, составила 30,2% (с колебаниями в пределах 1,9–96%) и 37,3% (18,2–51,2%) соответственно. Частота носительства MRSA во внебольничных условиях составила 1,3% (95% доверительный интервал 1,04–1,53%), однако исследуемые группы значительно отличались друг от друга [9].

В табл. 1 и на рис. 2 представлены основные тенденции в развитии резистентности к пенициллину и метициллину (оксациллину) среди нозокомиальных и внебольничных штаммов *S. aureus*. Как видно из табл. 1 и рис. 2, резистентность *S. aureus* к пенициллину, изначально возникшая в условиях лечеб-

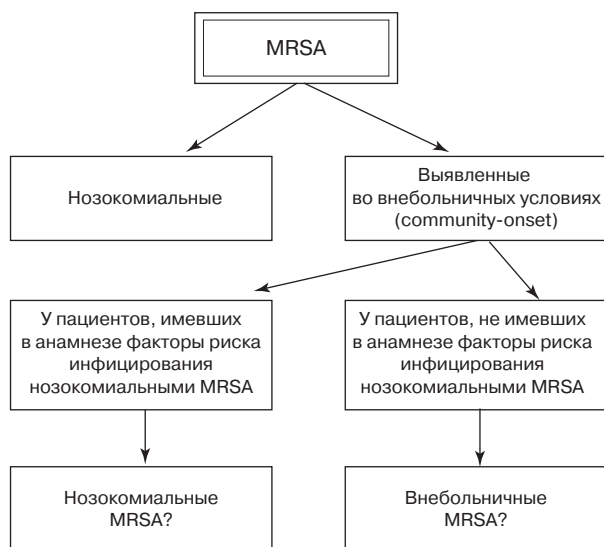


Рис. 1. Схематическая классификация MRSA [9]

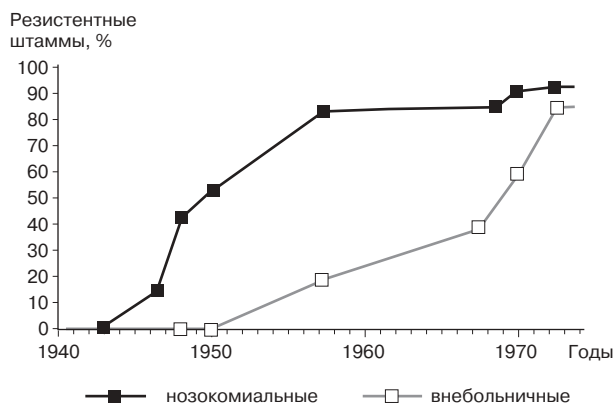


Рис. 2. Общие тенденции роста числа штаммов, резистентных к пенициллину, среди нозокомиальных и внебольничных *S. aureus* [2]

ных учреждений, впоследствии получила широкое распространение за их пределами, практически достигнув уровня, характерного для нозокомиальных изолятов [2]. Вполне вероятно, что в ближайшие годы подобная тенденция будет наблюдаться и по отношению к MRSA, учитывая рост частоты их выделения, как в лечебных учреждениях, так и амбулаторно.

Факторы риска и механизмы передачи MRSA

Традиционно внебольничные вспышки инфекций, вызванные нозокомиальными штаммами MRSA, ассоциируются с факторами риска, которые хорошо известны и включают [10]:

- недавнее пребывание в хирургических стационарах и отделениях интенсивной терапии;
- длительное нахождение в стационаре;
- близкий контакт с пациентами, колонизированными или инфицированными MRSA;
- предшествующую антибиотикотерапию;
- ожоги, хирургические раны;
- нахождение на гемодиализе или при хроническом перитонеальном диализе;
- катетеризацию центральных вен;
- пожилой возраст;
- иммунодефицитные состояния.

В отличие от нозокомиальных MRSA, факторы риска инфицирования внебольничными MRSA четко не определены. Как правило, они диагностируются у практически здоровых лиц, однако сравнение сообщений о вспышках инфекции позволило выявить некоторые предрасполагающие к их развитию состояния, такие как [11]:

- социальные факторы;
- несоблюдение правил личной гигиены;

- наличие травм кожных покровов;
- детский возраст.

Инфицирование происходит преимущественно контактным путем: либо при прямом контакте с инфицированным лицом, либо с контаминированными предметами. Описаны внутрисемейные случаи распространения инфекции [12]. Большую роль в передаче возбудителя могут играть постельное белье, полотенца и другие средства личной гигиены, а также контаминированный перевязочный материал.

Исходя из вышеизложенного, в группу риска развития заболеваний, вызванных внебольничными MRSA, чаще всего входят дети, спортсмены, работники физического труда, военнослужащие, лица, имеющие татуировки, пирсинг и т.п. [13].

Дети являются одной из основных групп риска. У них чаще выявляется колонизация кожных покровов *S. aureus*, что связано с особенностями строения кожи, нарушением правил гигиены, а у маленьких детей – с частым контактом с выделениями слизистой оболочки полости носа [14]. По данным проведенного в Чикаго проспективного исследования, в котором приняли участие 500 детей в возрасте до 16 лет, колонизация кожных покровов и слизистой оболочки полости носа метициллиночувствительными штаммами *S. aureus* достигала 24,4%, MRSA – 2,5% [15]. В Чикаго было выявлено 25-кратное увеличение числа детей, поступивших в стационары по поводу инфекций, вызванных MRSA в амбулаторных условиях [12]. Причем, как в первом, так и во втором исследовании, ни у одного ребенка в анамнезе не было выявлено факторов риска инфицирования нозокомиальными патогенами.

Второй по значимости группой риска являются спортсмены, особенно занимающиеся контактными видами спорта. Для них характерны групповые заболевания, связанные с использованием общего спортивного инвентаря и полотенец, а также частым возникновением травм кожи [16].

Отличия внебольничных штаммов MRSA от нозокомиальных

Хотя распространение нозокомиальных штаммов MRSA в амбулаторных условиях действительно имеет место, существуют также внебольничные штаммы MRSA, отличающиеся от нозокомиальных по следующим показателям [12, 17–19]:

- у пациентов в анамнезе не выявляются факторы риска инфицирования нозокомиальными штаммами;
- генотипы внебольничных и нозокомиальных изолятов различаются;
- внебольничные штаммы содержат *SCCmec IV* типа, не выявляемый у нозокомиальных штаммов;

– многие внебольничные клинические изоляты продуцируют такой фактор вирулентности, как лейкоцидин Пантон–Валентина;

– внебольничные штаммы чувствительны к большому числу антибиотиков, за исключением β -лактамов, тогда как нозокомиальным штаммам MRSA свойственна полирезистентность (включая аминокликозиды, макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол и др.).

Генетические особенности внебольничных MRSA

На генетическом уровне метициллинорезистентность обуславливается наличием так называемого *mec*-комплекса в составе стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (staphylococcal cassette chromosome *mec* – *SCCmec*). Основными компонентами *mec*-комплекса являются: *mecA*, структурный ген, кодирующий синтез дополнительного пенициллинсвязывающего белка – ПСБ2а; *mecI* и *mecR1*, регуляторные элементы, контролирующие транскрипцию *mecA*, а также *mec*-ассоциированная ДНК [20].

За развитие метициллинорезистентности непосредственно отвечает *mecA*. Метициллиночувствительные штаммы не имеют в геноме гомологичных ему генов. Происхождение *mecA* гена до настоящего момента остается неизвестным. Гомологичные аминокислотные последовательности были обнаружены в геноме *Staphylococcus sciuri*, однако данный микроорганизм чувствителен к β -лактамам [21].

Пенициллинсвязывающие белки (ПСБ) представляют собой пептидазы, участвующие в синтезе пептидогликана клеточной стенки бактерий. У *S. aureus* выделяют 4 основных ПСБ. Действие β -лактамов обусловлено связыванием их структурных компонентов белков и блокированием, таким образом, синтеза клеточной стенки бактерий. ПСБ2а в отличие от других белков данной группы обладает пониженной аффинностью к β -лактамам, что позволяет ему оставаться преимущественно несвязанным и обеспечивает его активность [20].

Совместно *mecA*, *mecR1* и *mecI* занимают около 5 тпн и окружены дополнительными *mec*-ассоциированными последовательностями длиной 25–50 тпн, включающими транспозоны и инсерционные элементы, а также гены резистентности к другим антибиотикам. Более подробно структура и компоненты *SCCmec* представлены в табл. 3.

Описано четыре типа *SCCmec*, отличающиеся наличием отдельных структурных элементов и их расположением. Общим для всех типов является наличие гена *mecA* и генов *ccrA* и *ccrB*. Кодированные ими белки осуществляют эксцизию и сайт-специфическую интеграцию *mecA* в геном *S. aureus*. Кроме того,

в состав первых трех типов *SCCmec* комплекса входят генетические структуры, отвечающие за резистентность к антибиотикам других групп, такие как *aadD* – ген резистентности к тобрамицину и канамицину, *tetK* – ген резистентности к тетрациклину, *ermA* – ген резистентности к эритромицину [23].

SCCmec первых трех типов были выделены преимущественно от нозокомиальных изолятов MRSA, собранных до 1990 г., IV тип был обнаружен позднее у внебольничных штаммов. Первые три типа *SCCmec* имеют относительно большую массу (≥ 34000 тпн), что затрудняет их перенос с помощью бактериофагов или плазмид. Отсутствие в *SCCmec* типа IV транспозонов, интегрированных плазмид и других генов антибиотикорезистентности объясняет чувствительность внебольничных MRSA к большому количеству антибиотиков по сравнению с нозокомиальными и делает элемент достаточно небольшим для горизонтальной передачи [22].

До подтверждения мобильности *SCCmec* IV типа все существующие в мире штаммы MRSA рассматривали как потомков одного клона [24]. Однако, используя метод гель-электрофореза в пульсирующем электрическом поле и риботипирование, К. Hiramatsu идентифицировал как минимум три различных хромосомных линии – А, В и С, содержащих *SCCmec* [25]. М. Enright и соавт. [26], используя метод мультилокусного секвенирования, подвергли анализу 369 преимущественно нозокомиальных штаммов MRSA, собранных в 20 странах за период с 1961 по 1999 гг., и выявили 11 основных клонов MRSA. Все выявленные последовательности были отнесены к пяти клональным группам (комплексам): CC5, CC8, CC22, CC30 и CC45. Аналогичный анализ внебольничных штаммов MRSA, выделенных на территории США и Австралии, показал, что хотя многие из них сходны с известными клональными комплексами метициллинорезистентности (например, CC8 и CC30), большинство относится к новому CC1 клональному типу, который включает *SCCmec* IV типа. *SCCmec* первых трех типов не был обнаружен ни у одного из исследованных внебольничных изолятов MRSA [17, 19].

SCCmec IV типа нередко выявляется у *S. epidermidis*, который является частью резидентной микрофлоры кожи здоровых людей, что позволило выдвинуть предположение о возможности передачи данного комплекса от этих микроорганизмов колонизирующим кожу штаммам *S. aureus* [27].

Второй особенностью генома внебольничных штаммов MRSA является наличие гена, отвечающего за выработку лейкоцидина Пантон–Валентина – цитотоксина, относящегося к недавно открытому семейству синергогигменотропных токсинов и

Таблица 3. Сравнительные характеристики четырех типов *SCCmec* [22]

Структурные компоненты	I	II	III	IV
	Размер, тпн			
	34364	53017	66896	2092–24248
<i>mecA</i>	+	+	+	+
<i>mecR1-mecI</i>	–	+	+	–
<i>ccrAB</i>	+ *	+	+	+
<i>pUB110</i>	–	+	–	–
<i>aadD</i>	–	+	–	–
<i>pT181</i>	–	–	+	–
<i>tetK</i>	–	–	+	–
<i>Tn554</i>	0	1	2	0

Примечание: *mecA* – ген, кодирующий синтез ПСБ 2а; *mecR1-mecI* – ген, регулирующий продукцию ПСБ 2а; *ccrAB* – рекомбиназы хромосомных кассет А и В, мобилизующие *mec* элемент; *pUB110* – интегрированная плазмида, содержащая *aadD*, ген резистентности к тобрамицину и канамицину; *pT181* – интегрированная плазмида, кодирующая резистентность к тетрациклину; *tetK* – ген резистентности к тетрациклину; *Tn554* – транспозон, содержащий *ermA*, ген резистентности к эритромицину.

* – присутствует, но не способен мобилизовать *SCCmec*.

способного, наряду с другими лейкоцидинами, повреждать мембраны лейкоцитов и эритроцитов, а также вызывать тканевую некроз. Его считают ответственным за развитие тяжелой некротизирующей пневмонии и осложненных инфекций кожи и мягких тканей [28]. В исследовании G. Lina и соавт. [29] было показано наличие лейкоцидина Пантона–Валентина у 85% штаммов внебольничных MRSA, полученных от пациентов с тяжелой некротизирующей геморрагической пневмонией, и у 93% штаммов, выделенных у пациентов с фурункулезом. Лейкоцидин Пантона–Валентина продуцируется преимущественно внебольничными штаммами MRSA, у нозокомиальных изолятов он определяется менее чем в 5% случаев [30].

Диагностика инфекций, вызванных внебольничными MRSA

Клинические проявления

Внебольничные штаммы MRSA вызывают преимущественно инфекции кожи и мягких тканей, такие как абсцесс, целлюлит, импетиго, фурункулы и другие, однако описаны случаи инфекций другой локализации – пневмония, эндокардит, синдром токсического шока и стафилококковый сепсис, бурситы, остеомиелит, септический артрит, лимфаденит и отит, некоторые из которых могут приводить к летальному исходу [31, 32].

Микробиологическая диагностика резистентности к метициллину

Методы идентификации штаммов MRSA можно разделить на две категории: фенотипические, и генотипические.

Фенотипические методы включают: изучение спектра чувствительности к антибиотикам, электрофорез белков, иммуноблоттинг и фаготипирование фагами BIS. Современные методы определения чувствительности к антибиотикам подразделяются на диффузионные (диско-диффузионный, метод Е-тестов) и методы серийных разведений (в агаре и бульоне, метод микроразведений, скрининг на агаре с оксациллином). Длительность выполнения всех вышеупомянутых тестов, как правило, составляет 24 ч. Генотипические методы включают: определение плазмидного профиля и рестрикционный анализ плазмидной ДНК, рестрикционный анализ хромосомной ДНК в обычном или пульсирующем поле, методы ДНК-гибридизации и мультилокусное секвенирование.

Использование генотипических методов с целью выявления *mecA* гена безусловно является предпочтительным для подтверждения метициллинорезистентности, но, к сожалению, они не доступны повсеместно, поэтому большинство клинических лабораторий ограничивается определением чувствительности к антибиотикам.

Фенотипические методы

Тест с диском, содержащим оксациллин. В основе данного теста лежит диско-диффузионный метод, преимуществом которого является простота выполнения и низкая стоимость. Используется диск, содержащий 1 мкг оксациллина. Тест прост в исполнении, его чувствительность составляет до 90%, специфичность – до 99% [20]. Удлинение сроков инкубации до 48 ч и добавление в агар NaCl повышают чувствительность метода, но снижают его специфичность, в связи с чем для рутинной микро-

биологической диагностики рекомендуется использовать агар Мюллера–Хинтон без добавления NaCl и инкубацию в течение 24 ч.

Штамм считается резистентным к оксациллину (MRSA) при диаметре зоны задержки роста ≤ 10 мм, чувствительным – при ≥ 13 мм. При диаметре зоны задержки роста 11–12 мм штамм считается промежуточнорезистентным, в этом случае необходимо проведение повторного тестирования, желательного или непосредственно определение гена *tesA*, или определение МПК [33].

Тест с диском, содержащим цефокситин. Основой данного теста также служит диско-диффузионный метод, только используется диск не с оксациллином, а содержащий 30 мкг цефокситина. По сравнению с вышеописанным данный тест обладает более высокой чувствительностью (96,5%) и специфичностью (100%) [20].

При диаметре зоны подавления роста ≤ 19 мм штамм расценивается как резистентный к β -лактамам, ≥ 20 мм – как чувствительный [33].

Метод E-тестов. E-тесты представляют собой пластиковые полоски, на внутренней (обращенной к агару) стороне которых нанесен антибиотик в заданном градиенте концентрации, а на внешней стороне – шкала соответствующих значений МПК. Чувствительность метода лежит в пределах 99,1–99,6%, специфичность – 97,9–98,9% [34].

Метод разведений в агаре. Чувствительность при использовании агара Мюллера–Хинтон с добавлением 2% NaCl достигает 95% [20].

Метод скрининга на агаре с оксациллином. Метод показывает чувствительность до 100% при низкой стоимости. Для проведения теста используют агар Мюллера–Хинтон с добавлением 4% NaCl и оксациллина в концентрации 6 мг/л [35]. Появление через 24 ч видимого роста более 1 колонии на месте нанесения культуры свидетельствует об устойчивости данного штамма к оксациллину (метициллину).

Генотипические методы

Генетические методы обеспечивают более высокую точность и, нередко, скорость получения результатов. Например, выделение, идентификация и определение лекарственной устойчивости у штаммов MRSA с помощью традиционных микробиологических методов требуют не менее 3–5 дней, в то время как ПЦР-анализ позволяет выявить MRSA менее чем за сутки [36]. Данные методы позволяют не только определить чувствительность изолята к метициллину, но и сделать заключение о нозокомиальном или внебольничном происхождении возбудителя, а также выявить его клональное родство с

другими штаммами, циркулирующими в данной местности и за ее пределами (типирование).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР на наличие *tesA*-гена является золотым стандартом выявления метициллинорезистентности. Коммерческие диагностические системы, например LightCycler (Roche Molecular Biochemicals), позволяют проводить скрининговые тесты, длительность выполнения которых не превышает 1 ч. Чувствительность лежит в пределах 93,3%, специфичность достигает 89,6% [37, 38].

Анализ плазмидного профиля. Анализ бактериальных плазмид был первым методом молекулярно-генетического типирования, примененным для эпидемиологического исследования штаммов MRSA. Методика заключается в выделении плазмидной ДНК с ее последующим разделением электрофорезом в геле. Метод несложен в исполнении, однако имеет два основных недостатка. Во-первых, плазмиды могут как спонтанно элиминироваться, так и легко приобретаться штаммами, и в таких случаях эпидемиологически родственные изоляты могут иметь различные плазмидные профили [39]. Во-вторых, безплазмидные штаммы нельзя типировать [39]. Дополнительными ограничениями метода являются также малое количество плазмид у одного штамма (обычно 1–2) и часто сходная молекулярная масса разных плазмид, что затрудняет дифференциацию [39, 40].

Анализ хромосомной ДНК с использованием Саузерн-блоттинга. Под воздействием частоты рестриктаз хромосомная ДНК делится на ряд фрагментов, которые разделяются с помощью электрофореза, переносятся на мембрану и гибридизуются с мечеными ДНК-зондами. Типирование осуществляется по двум молекулярным маркерам: наличию и относительному расположению сайтов рестрикции эндонуклеаз и по присутствию в рестрикционных фрагментах последовательностей, распознаваемых зондами. Наиболее распространенным вариантом данной методики является *риботипирование* [39], в котором используются зонды, комплиментарные участкам 16S и 23S рРНК генов. Другие модификации основаны на применении зондов к гипервариабельным нуклеотидным последовательностям, рассеянным по геному [41].

Анализ хромосомной ДНК методом гелеэлектрофореза в пульсирующем электрическом поле (Pulsed-Field Gel Electrophoresis – PFGE). Метод основан на расщеплении геномной ДНК редкощепляющимися рестрикционными эндонуклеазами с образованием крупных (10–800 тпн) фрагментов и их разделении с помощью электрофореза в

пульсирующем поле, ориентация которого периодически меняется (пульсирует), позволяя разделять фрагменты ДНК на фракции по размеру, что значительно упрощает структуру полученного профиля и его анализ [40].

Модификациями данного метода являются электрофорез в пульсирующем поле с инверсией поля (field-inversion gel electrophoresis – FIGE) и методики, включающие изменение угла электрического поля, такие как электрофорез в пульсирующем поле с замкнутым контуром электродов (contour-clamped homogenous electric field – CHEF). FIGE оптимален для разделения фрагментов от 0,1 до 200 тпн, CHEF – для разделения фрагментов размерами до 3 тпн. Указанные методы не имеют ограничений в использовании [39]. На настоящий момент PFGE остается золотым стандартом типирования MRSA [42]. К недостаткам относятся длительные сроки и трудоемкость выполнения, высокая стоимость реагентов и необходимость специального оборудования [40].

Аmplификация произвольных участков генома в условиях нестрогого связывания праймеров (Arbitrarily primed PCR – AP-PCR) или Random Amplified Polymorphic DNA–RAPD) позволяет получить с помощью ПЦР набор ДНК-фрагментов, которые при электрофоретическом разделении формируют специфический для каждого штамма генетический профиль. В качестве праймеров для RAPD применяются короткие (10–15 нт) олигонуклеотиды со случайной последовательностью. В варианте AP-PCR амплификация произвольных участков генома обеспечивается благодаря использованию пониженной температуры отжига, допускающей нестрогое связывание праймеров обычной длины (>15 нт). Преимущество метода заключается в относительной скорости и простоте выполнения. Дифференцирующая способность зависит от выбора праймеров и может быть увеличена за счет использования реакций с несколькими олигонуклеотидами. Однако даже в этом случае метод может уступать по точности и особенно воспроизводимости электрофорезу в пульсирующем поле [43].

ПЦР повторяющихся палиндромных межгенных последовательностей (Repetitive Palindromic Extragenic Elements PCR – Rep-PCR) основана на использовании праймеров к консервативным инвертированным участкам ДНК, представленным большим числом копий в разных участках бактериального генома. Rep-PCR характеризуется достаточно высокой воспроизводимостью и дифференцирующей способностью при относительно низкой стоимости. Основным применением данного мето-

да является исследование локальной эпидемиологии MRSA [44].

Мультилокусное секвенирование (Multilocus Sequence Typing – MLST) – недавно разработанный и считающийся в настоящее время одним из наиболее перспективных методов генотипирования, который позволяет идентифицировать штаммы и определять их принадлежность к определенной клональной группе на основании сравнения частичных нуклеотидных последовательностей 7 стафилококковых генов (*arc*, *aro*, *glp*, *gmk*, *pta*, *tpi* и *yqi*). Известные комбинации мутаций в каждом гене описываются как аллельные варианты, что обеспечивает возможность сопоставления аллельных профилей исследуемых штаммов с таковыми из международной базы данных (www.saureus.mlst.net). Метод обладает высокой точностью и позволяет сравнивать данные, полученные в различных лабораториях. Недостатками являются относительно высокая стоимость и необходимость специального оборудования [44].

Антибактериальная терапия

Выбор средств терапии при наличии информации о возбудителе и спектре его чувствительности не представляет больших затруднений, так как внебольничные MRSA отличаются от нозокомиальных чувствительностью ко многим антибиотикам, за исключением β -лактамов (табл. 4) [45].

В число активных в отношении внебольничных MRSA входят линезолид, ванкомицин, клиндамицин, фторхинолоны, мупироцин, фузидиевая кислота, ко-тримоксазол, рифампицин (табл. 5). Однако окончательное мнение о том, какие из вышеперечисленных препаратов следует применять в терапии внебольничных инфекций, к настоящему времени не сложилось.

Системная терапия

Макролиды обладают низкой токсичностью, ряд препаратов этой группы выпускается в лекарственных формах для перорального и парентерального введения. Однако резистентность не только нозокомиальных, но и внебольничных штаммов MRSA к эритромицину достаточно высока (38,5–50% и 28% соответственно) [5, 32, 46], что не позволяет рекомендовать широкое применение данного препарата, а также других макролидов в терапии инфекций, вызванных MRSA.

Линкозамиды. Клиндамицин обладает относительно высокой активностью *in vitro* против внебольничных штаммов MRSA. Так, к клиндамицину в США сохраняют чувствительность более 90% штаммов [32, 46]. Преимуществом линкозамидов

Таблица 4. Сравнительная чувствительность внебольничных и нозокомиальных штаммов MRSA [46]

Антибиотик	% чувствительных штаммов	
	Внебольничные MRSA	Нозокомиальные MRSA
Ципрофлоксацин	98	75
Клиндамицин	100	88
Эритромицин	72	50
Гентамицин	98	94
Тетрациклин	100	88
Триметоприм/сульфаметоксазол	100	88
Ванкомицин	100	100

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. Клиндамицин обладает более высокой *in vitro* активностью, чем другой представитель группы линкозамидов – линкомицин [5, 47].

Однако при определении чувствительности к линкозамидам следует помнить о возможности так называемой индуцибельной резистентности (рис. 3), которая может приводить к клинической неэффективности терапии данными препаратами.

Тетрациклины. Наиболее активный препарат этой группы – миноциклин, но он не зарегистрирован в России. Активность тетрациклина и доксициклина против нозокомиальных MRSA невысока (резистентность нозокомиальных штаммов MRSA достигает 37,1%) [5]. Среди внебольничных штаммов MRSA резистентность к тетрациклинам также широко распространена [48].

Недостатком препаратов группы тетрациклинов является неблагоприятный профиль безопасности и невозможность их применения у детей. Кроме того, отсутствуют данные об эффективности монотерапии тетрациклинами инфекций, вызванных MRSA. Тем не менее, ряд авторов высказывают предположения о возможности использования тетрациклинов в комбинации с рифампицином [49].

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) демонстрирует высокую антистафилококковую активность *in vitro*. Так, резистентность к нему нозокомиальных штаммов MRSA на территории России, по данным многоцентрового исследования, была менее 1% [5]. Согласно зарубежным источникам резистентность MRSA к ко-тримоксазолу достигает 2,2–6% [50, 51]. Однако данные об использовании ко-тримоксазола в качестве монотерапии инфекций, вызванных MRSA, ограничиваются описанием отдельных клинических случаев. Кроме того, препарат может вызывать тяжелые нежела-

тельные лекарственные реакции (синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла).

Фузидиевая кислота. Резистентность к данному препарату у стафилококков, включая даже нозокомиальные штаммы MRSA, встречается редко [5]. К препарату были чувствительны все из 879 протестированных нозокомиальных штаммов MRSA в ходе проведенного в 2001 г. в России исследования СтЭнт [5]. За рубежом резистентность нозокомиальных штаммов MRSA к фузидиевой кислоте достигает 2,7–3,1% [50–52]. Данных о чувствительно-

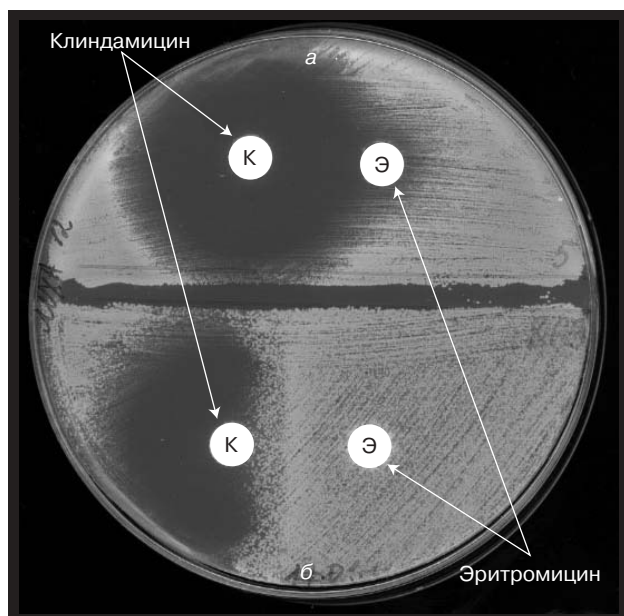


Рис. 3. Индуцибельная резистентность *S. aureus* к линкозамидам
 а – штамм *S. aureus*, резистентный к эритромицину (Э) и чувствительный к клиндамицину (К): диаметр зоны подавления роста вокруг диска с Э ≤ 13 мм и равномерная круглая зона диаметром ≥ 21 мм вокруг диска с К;
 б – штамм *S. aureus*, резистентный к Э и обладающий индуцибельной резистентностью к К: практически полное отсутствие зоны подавления роста вокруг диска с Э и значительное уменьшение размера зоны подавления роста вокруг диска с К напротив диска с Э.

Таблица 5. Типичная антибиотикограмма внебольничных и нозокомиальных MRSA

Антибиотики	Внебольничные штаммы	Нозокомиальные штаммы
β -Лактамы	–	–
Эритромицин	–/+	–
Тетрациклин	+/-	–
Клиндамицин	+/-	–
Гентамицин	+/-	–
Фторхинолоны	+/-	–/+
Рифампицин	+/-	+/-
Триметоприм/сульфаметоксазол	+/-	+/-
Фузидиевая кислота	+/-	+/-
Ванкомицин	+	+
Линезолид	+	+

Примечание: «+» – чувствительны, «–» – резистентны, «+/-» – большинство штаммов чувствительно, «-/+» – большинство штаммов резистентно.

сти к фузидиевой кислоте внебольничных штаммов MRSA в России нет.

Применение фузидиевой кислоты в комбинации с другими антибиотиками, преимущественно ванкомицином, показало достаточно хороший клинический эффект (выздоровление 60–100% больных) [57, 58], тогда как данные о монотерапии ограничены.

Нет данных адекватно проведенных клинических исследований, которые бы убедительно демонстрировали эффективность фузидиевой кислоты при инфекциях, вызванных MRSA. Кроме того, на территории РФ в настоящее время недоступна лекарственная форма фузидиевой кислоты для парентерального применения.

Фторхинолоны. Возможность применения фторхинолонов в терапии инфекций, вызванных MRSA, остается дискуссионной. Фторхинолоны показывают относительно высокую активность против метициллинорезистентных штаммов *S. aureus in vitro*. Так, резистентность внебольничных штаммов MRSA к цiproфлоксацину в большинстве стран мира не превышает 2–7% [32, 46]. «Новые» фторхинолоны, такие как левофлоксацин и моксифлоксацин, обладают более высокой антистафилококковой активностью. Было показано, что левофлоксацин в 4 раза, а моксифлоксацин в 16 раз активнее *in vitro* в отношении цiproфлоксацинчувствительных и в 4 и 32 раза активнее в отношении цiproфлоксацинорезистентных штаммов MRSA [53]. Одним из факторов, ограничивающих монотерапию стафилококковых инфекций фторхинолонами, является возможность развития резистентности в процессе терапии. Клинические данные об использовании фторхинолонов в комбинации с рифампицином с целью снизить вероятность развития резистентности сводятся к единичным со-

общениям и не позволяют сделать каких-либо определенных заключений.

Рифампицин. Хотя рифампицин на первый взгляд представляется перспективным антистафилококковым препаратом в силу высокой активности против MRSA, в действительности его нельзя считать препаратом выбора в терапии стафилококковых инфекций. Это связано с быстрым развитием резистентности при монотерапии [54]. Попытки избежать возникновения резистентности, комбинируя рифампицин с другими антистафилококковыми антибиотиками, не показали высоких результатов. Так, комбинация рифампицина с ванкомицином в терапии эндокардитов, вызванных MRSA, не превышала по эффективности монотерапию ванкомицином [55].

Ванкомицин. Антибиотик активен практически против всех штаммов MRSA, хотя описаны случаи выявления штаммов стафилококков со сниженной чувствительностью к этому препарату (VISA, VRSA) [56]. 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. В связи с вышеперечисленным, ванкомицин следует рассматривать как препарат для терапии тяжелых MRSA-инфекций в условиях стационара.

Линезолид принадлежит к недавно появившейся группе антибиотиков – оксазолидинонам и обладает высокой антистафилококковой активностью. Причем активность *in vitro*, как и для ванкомицина, не различается в отношении чувствительных и резистентных к оксациллину штаммов *S. aureus* (МПК₉₀ 2 мг/л) [57, 58]. Препарат доступен в формах для пе-

рорального и парентерального введения, что позволяет проводить ступенчатую терапию и применять его в амбулаторной практике. Недостатками линезолида являются высокая стоимость и (в редких случаях) гематотоксичность. Линезолид можно рассматривать как один из альтернативных вариантов терапии у пациентов с тяжелыми или средней тяжести инфекциями, вызванными внебольничными штаммами MRSA.

Местная терапия

В данном разделе не приводятся все возможные препараты для местной терапии, поскольку однозначно можно выделить и рекомендовать два антибиотика доступных в форме местного применения и активных как против нозокомиальных, так и внебольничных штаммов MRSA: мупируцин и фузидиевую кислоту.

Мупируцин. По данным российского многоцентрового исследования, резистентность MRSA к мупируцину составила 0,3%, причем во всех случаях была выявлена резистентность низкого уровня, не имеющая большого клинического значения [5]. Мупируцин не имеет перекрестной резистентности с другими группами антибиотиков, вследствие чего его использование не приводит к селекции резистентности к системным антибиотикам.

Фузидиевая кислота при лечении поверхностных инфекций кожи не уступает по эффективности мупируцину [59] и комбинации триметоприма с полимиксином [60]. Однако этот препарат может применяться и системно, в связи с чем его местное применение менее предпочтительно по сравнению с мупируцином.

Перспективы терапии инфекций, вызванных MRSA

Системная терапия

Глицилциклины. Тигециклин является производным миноциклина, преодолевающим механизмы резистентности к тетрациклинам и активным в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая MRSA [61]. Тигециклин уже зарегистрирован в США, Европе и Австралии для терапии интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций кожи и мягких тканей.

Далтомицин. Является представителем группы липопептидов. Обладает выраженной бактерицидной активностью против грамположительных микроорганизмов, включая метициллинорезистентные и ванкомицинорезистентные штаммы *S. aureus* и высокой эффективностью при лечении грамполо-

жительных инфекций кожи и мягких тканей [62]. Однако далтомицин существует только в форме для парентерального введения, что существенно ограничивает применение данного препарата при тяжелых инфекциях и делает невозможным проведение ступенчатой терапии.

Новые гликопептиды. На различных стадиях исследований на настоящий момент находится целый ряд препаратов. Рамопланин может приниматься внутрь. Оритаванцин несколько активнее *in vitro*, чем ванкомицин. Далбаванцин имеет очень длительный период полувыведения (до 10 дней) [62]. Телаванцин и AC98-6446 обладают быстрым бактерицидным действием и проявляют активность в отношении некоторых ванкомицинорезистентных штаммов [63, 64].

АнтиMRSA-цефемь. Это одна из наиболее перспективных новых групп антибиотиков, активных против полирезистентных грамположительных микроорганизмов. Так, представитель антиMRSA-цефемов – цефтобипрол обладает высокой активностью против стафилококков (включая метициллинорезистентные и ванкомицинорезистентные штаммы), пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), а также грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa* [65]. В ходе I и II фазы клинических исследований продемонстрирована хорошая переносимость цефтобипрола и его эффективность при лечении инфекций кожи и мягких тканей и инфекций, вызванных MRSA. К недостатку цефтобипрола можно отнести отсутствие пероральной формы, делающее невозможным проведение ступенчатой терапии.

Новые фторхинолоны, такие как прулифлоксацин [66], АВТ-492 [67], DK-507k [68], DQ-113 [69] и, особенно, WCK 771 [70], обладают более высокой, по сравнению с имеющимися на рынке хинолонами, активностью в отношении стафилококков, в том числе резистентных к ципрофлоксацину.

Новые оксазолидиноны. В настоящее время на различных стадиях клинических и доклинических исследований находится несколько представителей этой группы: ранбезолид, DA-7867, AZD2563 и др. Они имеют незначительные отличия от первого представителя оксазолидинонов – линезолида. Так, например AZD2563, имеет более длительный период полувыведения, DA-7867и AZD2563 – несколько более высокую *in vitro* активность, ранбезолид более активен в отношении анаэробов. Однако все эти препараты имеют перекрестную резистентность с линезолидом [71–73].

Ингибиторы пептидной деформилазы – BB-83698, NVP PDF-713 (LBM 415), VRC3375 проявляют активность в отношении грамположительных

микроорганизмов, включая полирезистентные, за счет блокирования деформирования N-формил-метионина, что ведет к нарушению синтеза белка [74]. Положительным свойством большинства соединений данной группы является возможность получения форм как для парентерального, так и перорального применения и длительный период полувыведения, допускающий прием 1 раз в сутки.

Местная терапия

Пожалуй, единственной перспективной группой препаратов для местной терапии стафилококковых инфекций являются **плевромутилины** (SB-275833). Данные препараты активны против *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pyogenes*, а также анаэробов за счет нарушения синтеза белка на этапе элонгации пептидной цепи. В связи с низкой биодоступностью при приеме внутрь и высокой скоростью выведения из организма плевромутилины могут применяться только местно. SB-275833 в виде 1% мази в настоящее время проходит III фазу клинических исследований.

Профилактика инфекций, вызванных внебольничными MRSA

Официальных рекомендаций по ограничению распространения CA-MRSA не существует. Тем не менее, можно выделить ряд профилактических мероприятий [10]:

- контроль над распространением нозокомиальных штаммов MRSA в лечебных учреждениях и за их пределами;

- сокращение необоснованного применения антибиотиков в амбулаторной практике;
- ранняя диагностика инфекций и назначение адекватной терапии;
- соблюдение больными и окружающими их лицами гигиенических мероприятий [75].

Заключение

Ситуация в России с распространенностью MRSA при внебольничных инфекциях остается неясной в связи с отсутствием данных каких-либо исследований по этому вопросу. Однако совершенно очевидно, что появление CA-MRSA представляет серьезную проблему уже в настоящее время и согласно существующим прогнозам их частота будет прогрессивно увеличиваться, что необходимо учитывать при выборе терапии. Существует также вероятность роста циркуляции полирезистентных штаммов MRSA в амбулаторных условиях, как вследствие распространения нозокомиальных возбудителей за пределы лечебных учреждений, так и при приобретении внебольничными MRSA детерминант резистентности к антибактериальным препаратам других групп.

Все вышеперечисленное свидетельствует о настоятельной необходимости контроля за частотой встречаемости и распространением MRSA не только в глобальном масштабе, но и на локальном уровне, а также разработки мер профилактики роста резистентности и стандартов терапии, адаптированных к локальным условиям.

Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota and North Dakota, 1997-1999. JAMA 1999; 282:1123-5.
- Chambers H. The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg Inf Dis 2001; 7:178-82.
- Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. J Clin Pathol 1961; 14:385-93.
- Centers for Disease Control and Prevention: reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin. Japan, 1997. MMWR 1997; 46:624-6.
- Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д., Афиногенов Г.Е., Ахметова Л.И., Боронина Л.Г. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2002; 4:325-36.
- Moreillon P., Que Y.-A., Glauser M.P. *Staphylococcus aureus*. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Raphael D., editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2321-52.
- Sanford M.D., Widmer A.F., Bale M.J., Jones R.N., Wenzel R.P. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1994; 19:1123-8.
- Turnidge J.D., Bell J.M. Prevalence of non-multiresistant oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the SENTRY Asia Pacific region, 1998-2003. Proceedings of the 44th ICAAC; 2004. Washington: ASM Press; 2004. Abstract C2-2005.
- Salgado C.D., Farr B.M., Calfee D.P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin Infect Dis 2003; 36:131-9.
- Moellering R.C. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: no longer confined to the inpatient arena. Infect Dis Special Edition 2003; 6:63-7.
- Cookson B.D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community: new battlefronts, or are the bat-

- cles lost? Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:398-403.
12. Herold B.C., Immergluck L.C., Maranan M.C., Lauderdale D.S., Gaskin R.E., Boyle-Vavra S., et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. JAMA 1998; 279:593-8.
 13. Charlebois E.D., Perdreau-Remington F., Kreiswirth B., Bangsberg D.R., Ciccarone D., Diep B.A., et al. Origins of community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2004; 39:47-54.
 14. Adcock P.M., Pastor P., Medley F., Patterson J.E., Murphy T.V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. J Infect Dis 1998; 178:577-80.
 15. Hussain F.M., Boile-Vavra S., Daum R.S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children attending an outpatient pediatric clinic. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:763-7.
 16. Lindenmayer J.M., Schoenfeld S., O'Grady R., Carney J.K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a high school wrestling team and the surrounding community. Arch Intern Med 1998; 158:895-9.
 17. Fey P.D., Said-Salim B., Rupp M. E., Hinrichs S.H., Boxrud D.J., Davis C.C., et al. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 96-203.
 18. Daum R.S., Ito T., Hiramatsu K., Hussain F., Mongkolrattanothai K., Jamklang M., et al. A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of diverse genetic backgrounds. J Infect Dis 2002; 186:1344-7.
 19. Okuma K., Iwakawa K., Turnidge J.D., Grubb W.B., Bell J.M., O'Brien F.G., et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. J Clin Microbiol 2002; 40:4289-94.
 20. Boutiba-Ben Boubaker I., Ben Abbes R., Ben Abdallah H., Mamlouk K., Mahjoubi F., Kammoun A., et al. Evaluation of a cefoxitin disk diffusion test for the routine detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2004; 10:762-5.
 21. Wu S., Piscitelli C., deLancastre H., Tomasz A. Tracking the evolutionary origin of the methicillin resistance gene: cloning and sequencing of a homologue of *mecA* from a methicillin susceptible strain of *Staphylococcus sciuri*. Microb Drug Resist 1996;2:435-41.
 22. Chambers H. F. Tracking the spread of CMRSA. APUA Newsletter 2003; 21(2):1-5.
 23. Palavecino E. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Lab Med 2004; 24:403-18.
 24. Kreiswirth B., Kornblum J., Arbeit R.D., Eisner W., Maslow J.N., McGeer A., et al. Evidence for a clonal origin of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Science 1993; 259:227-30.
 25. Hiramatsu K. Molecular evolution of MRSA. Microbiol Immunol 1995; 39:531-43.
 26. Enright M.C., Robinson D.A., Randle G., Feil E.J., Grundmann H., Spratt B.G. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:7687-92.
 27. Hiramatsu K., Longzhu C., Kuroda M., Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol 2001; 9:486-93.
 28. Katayama Y., Ito T., Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1549-55.
 29. Lina G., Pijmont Y., Godail-Gamot F., Bes M., Peter M., Gauduchon V., et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin – producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999; 29:1128-32.
 30. Prevost G., Couppie P., Prevost P., Gayet S., Petiau P., Cribier B., et al. Epidemiological data on *Staphylococcus aureus* strains producing synergohymenotropic toxins. J Med Microbiol 1995; 42:237-45.
 31. Groom A.V., Wolsey D.H., Naimi T.S., Smith K., Johnson S., Boxrud D. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. JAMA 2001; 286:1201-5.
 32. Naimi T.S., LeDell K.H., Boxrud D.J., Groom A.V., Steward C.D., Johnson S.K., et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. Clin Infect Dis 2001; 33:990-6.
 33. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement. NCCLS document M100-S14. 2004; 24(1):109.
 34. Mulder J.G. Comparison of disk diffusion, the E test, and detection of *mecA* for determination of methicillin resistance in coagulase-negative staphylococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15:567-73.
 35. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04. Минздрав России.
 36. Vannuffel P., Laterre P.F., Bouyer M., Gigi J., Vandercam B., Reynaert M., et al. Rapid and specific molecular identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in endotracheal aspirates from mechanically ventilated patients. J Clin Microbiol 1998; 36:2366-8.
 37. Fang H., Hedin G. Rapid screening and identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical samples by selective-broth and real-time PCR assay. J Clin Microbiol 2003; 41:2894-9.
 38. Grisold A.J., Leitner E., Mühlbauer G., Marth E., Kesler H.H. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and simultaneous confirmation by automated nucleic acid extraction and real-time PCR. J Clin Microbiol 2002; 40: 2392-7.
 39. Soll D.R., Lockhart S.R., Pujol C. Laboratory procedures for the epidemiologic analysis of microorganisms. In: Murray P.M., Baron E.J., Pfaller M.A., Tenover F.C., Tenover R.H., eds. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington, DC: ASM Press, 2003.
 40. Weller T.M.A. Methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus* typing methods: which should be the international standard? J Hosp Infect 2000; 44:160-72.
41. Шагинян И.А. Идентификация и типирование патогенных бактерий: современные подходы. Вестн РАМН 2000; 1:22-8.
 42. Bannerman T.L., Hancock G.A., Tenover F.C., Miller J.M. Pulsed-field gel electrophoresis as a replacement for bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1995; 33:551-5.
 43. Saulnier P., Bourneix C., Prevost G., Andremont A. Random amplified polymorphic DNA assay is less discriminatory than pulsed-field gel electrophoresis for typing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1993; 31:982-5.
 44. Trindade P.A., McCulloch J.A., Oliveira G.A., Mamizuka E.M. Molecular Techniques for MRSA Typing: Current Issues and Perspectives. Braz J Infect Dis 2003; 7:32-43.
 45. Kallen A.J., Driscoll T.J., Thornton S., Olson P.E., Wallace M.R. Increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a naval medical center. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:223-6.
 46. Groom A.V., Wolsey D.H., Naimi T.S., Smith K., Johnson S., Boxrud D., et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. JAMA 2001; 286:1201-5.
 47. Siberry G.K., Tekle T., Carroll K., Dick J. Failure of Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance *in vitro*. Clin Infect Dis 2003; 37:1257-60.
 48. Baum S.E., Morris J.T., Dooley D.P., Watson R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult military beneficiary population lacking risk factors: susceptibility to orally available agents. Mil Med 2003; 168:126-30.
 49. Kang S.L., Rybak M.J., McGrath B.J., Kaatz G.W., Seo S.M. Pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin alone and in combination with rifampicin against methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* infection model. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:2702-9.
 50. Memikoglu O., Bayar B., Kurt O., Cokca F. *In vitro* susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to fusidic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole. Mikrobiyol Bul 2002; 36:141-5.
 51. Doern G.V., Jones R.N., Pfaller M., Kugler K., Beach M.L. and The SENTRY study group. Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from SENTRY antimicrobial surveillance program (USA and Canada, 1997). Diagn Microbiol Infect Dis 1999;34:65-72.
 52. Turnidge J., Collignon P. Resistance to fusidic acid. Int J Antimicrob Agents 1999; 12 (Suppl 2):35-44.
 53. Jones M.E., Visser M.R., Klootwijk M., Heisig P., Verhoef J., Schmitz F.J. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and non-quinolones linezolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:421-3.
 54. Schmitz F.-J., Fluit A.C., Hafner D., Beeck A., Perdikouli M., Boos M. Development of resistance to ciprofloxacin, rifampin and mupirocin in methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* isolates. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44:3229-31.
 55. Levine D.P., Fromm B.S., Reddy B.R. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Ann Intern Med 1991; 115:674-80.
 56. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin - Japan, 1996. Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46:624-6.
 57. Presterl E., Mueller-Uri P., Grisold A., Georgopoulos A., Graninger W. Ciprofloxacin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* susceptible to moxifloxacin, levofloxacin, teicoplanin, vancomycin and linezolid. Eur Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20:486-9.
 58. Henwood C.J., Livermore D.M., Johnson A.P., James D., Warner M., Gardiner A. Susceptibility of gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. The Linezolid Study Group. J Antimicrob Chemother 2000; 46:931-40.
 59. Cookson B.D. The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. J Antimicrob Chemother 1998; 41:11-8.
 60. El Mofty M., Harvey S.G., Gibson J.R., Calthrop J.G., Marks P. Trimethoprim-polymyxin B sulphate cream compared with fusidic acid cream in the treatment of superficial bacterial infection of the skin. J Int Med Res 1990; 18:89-93.
 61. Fritsche T.R., Kirby J., Jones R.N. Activity of tigecycline tested against 3,498 *Staphylococcus aureus*: an assessment versus community-acquired ORSA. Proceedings of the 44th ICAAC. USA, Washington, DC. 2004. Abstract C2-2000.
 62. Anstead G.M., Owens A.D. Recent advances in the treatment of infections due to resistant *Staphylococcus aureus*. Curr Opin Infect Dis 2004; 17:549-55.
 63. King A., Phillips I., Kaniga K. Comparative *in vitro* activity of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal, concentration-dependent anti-infective with multiple mechanisms of action against Gram-positive bacteria. J Antimicrob Chemother. 2004; 53:797-803.
 64. Petersen P.J., Wang T.Z., Dushin R.G., Bradford P.A. Comparative *in vitro* activities of AC98-6446, a novel semisynthetic glycopeptide derivative of the natural product mannopeptimycin alpha, and other antimicrobial agents against gram-positive clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:739-46.
 65. Deshpande L.M., Jones R.N. Bactericidal activity and synergy studies of BAL9141, a novel pyrrolidinone-3-ylidene cephem, tested against streptococci, enterococci and methicillin-resistant staphylococci. Clin Microbiol Infect 2003; 9:1120-4.
 66. Keam S.J., Perry C.M. Prulifloxacin. Drugs 2004; 64:2221-34.
 67. Almer L.S., Hoffrage J.B., Keller E.L., Flamm R.K.,

- Shortridge V.D. *In vitro* and bactericidal activities of ABT-492, a novel fluoroquinolone, against Gram-positive and Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2771-7.
68. Otani T., Tanaka M., Ito E., Kurosaka Y., Murakami Y., Onodera K., Akasaka T., Sato K. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of DK-507k, a novel fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3750-9.
69. Tanaka M., Yamazaki E., Chiba M., Yoshihara K., Akasaka T., Takemura M., Sato K. *In vitro* antibacterial activities of DQ-113, a potent quinolone, against clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:904-8.
70. Jacobs M.R., Bajaksouzian S., Windau A., Appelbaum P.C., Patel M.V., Gupte S.V., et al. *In vitro* activity of the new quinolone WCK 771 against staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3338-42.
71. Howe R.A., Wootton M., Noel A.R., Bowker K.E., Walsh T.R., MacGowan A.P. Activity of AZD2563, a novel oxazolidinone, against *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to vancomycin or linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3651-2.
72. Ednie L.M., Rattan A., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Antianaerobe activity of RBX 7644 (ranbezolid), a new oxazolidinone, compared with those of eight other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1143-7.
73. Yong D., Yum J.H., Lee K., Chong Y., Choi S.H., Rhee J.K. *In vitro* activities of DA-7867, a novel oxazolidinone, against recent clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:352-7.
74. Lofland D., Difuntorum S., Waller A., Clements J.M., Weaver M.K., Karlowsky J.A., Johnson K. *In vitro* antibacterial activity of the peptide deformylase inhibitor BB-83698. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:664-8.
75. Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated MRSA: Frequently asked questions. CDC Web site. Available from: www.cdc.gov/ncidod/hip/ARESIST/mrsa_comm_faq.htm