

УДК 614.24-002.363-004.16

# Обзор рекомендаций Британского общества по антимикробной химиотерапии (BSAC) по диагностике и лечению инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA) во внебольничных условиях

А.А. Никулин, А.В. Дехнич

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

## Overview of the British Guidelines on the Management of CA-MRSA Infections

А.А. Nikulin, А.В. Dekhnych

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

### Введение

В 70–80-е годы XX века появление большого числа новых антимикробных препаратов привело к убежденности медицинской общественности в том, что проблема лечения бактериальных инфекций фактически решена. Однако уже в начале 90-х годов XX века стало абсолютно понятно, что развитие резистентности возможно ко всем группам антибиотиков и фактически неизбежно.

Естественно, что наиболее остро проблема антибиотикорезистентности стоит при выборе терапии нозокомиальных инфекций. Так, например, в настоящее время в России более 70% нозокомиальных штаммов энтеробактерий продуцируют  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра и они, соответственно, нечувствительны ко всем цефалоспорином; появляются штаммы энтеробактерий, устойчивые к карбапенемам, а около 20% штаммов *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы практически ко всем доступным антибиотикам, за исключением полимиксина.

Что же касается такого важного возбудителя инфекций человека, как *Staphylococcus aureus*, то основной проблемой является, конечно же, устойчивость к  $\beta$ -лактамам антибиотикам. И если при нозокомиальных инфекциях уже давно понятно, что в большинстве стационаров, по крайней мере в случае тяжелой нозокомиальной инфекции стафилококковой этиологии, нельзя обойтись без препаратов, активных в отношении MRSA, то при внебольничных инфекциях этот вопрос остается открытым. Это связано с целым рядом моментов. Во-первых, во многих регионах распространенность внебольничных штаммов MRSA достаточно плохо изучена и частота их репортирования значительно различается. Во-вторых, учитывая потенциально высокую частоту инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* (MSSA), на настоящий момент нет полноценной альтернативы антистафилококковым  $\beta$ -лактамам. Так, ванкомицин может применяться только внутривенно и недостаточно эффективен при ряде инфекций, особенно при пневмонии. Новые препараты – линезолид и даптомицин – слишком дороги для широкого применения при внебольничных инфекциях, кроме того, линезолид оказывает лишь бактериостатиче-

Контактный адрес:  
Анатолий Александрович Никулин  
Эл. почта: Anatoly.Nikulin@antibiotic.ru

ское действие, а даптомицин не может применяться при пневмонии и доступен только во внутривенной форме. Казалось бы, есть дешевые препараты, такие как ко-тримоксазол и фузидин, активные *in vitro* в отношении MRSA, но для них нет доказательных данных, подтверждающих их клиническую эффективность. Согласно «классическим» представлениям, внебольничные MRSA чувствительны к большинству не- $\beta$ -лактамовых антибиотиков, включая фторхинолоны, линкозамиды и тетрациклины. Но ко всем этим препаратам может достаточно часто встречаться резистентность и у MRSA, и у MSSA штаммов.

В России, по имеющимся ограниченным данным, частота встречаемости MRSA во внебольничных условиях составляет не более 3% (причем в большинстве случаев неизвестно, являются ли резистентные штаммы действительно внебольничными). Однако это совершенно не значит, что проблемы не существует и в ближайшее время мы не столкнемся с большими сложностями при терапии внебольничных стафилококковых инфекций. Наоборот, все чаще встречаются сообщения о выделении метициллинорезистентных штаммов от пациентов с внебольничными инфекциями. Поэтому опыт стран, где внебольничные MRSA значительно более изучены, представляет огромный практический интерес. Мы хотели бы достаточно подробно ознакомить читателей с рекомендациями, разра-

ботанными рабочей группой *Британского общества по антимикробной химиотерапии* (BSAC) для врачей общей практики и других специалистов, работающих в стационарах и амбулаторных учреждениях (Nathwani D., Morgan M., Masterton R.G., Dryden M., Cookson B.D., French G., Lewis D.; *British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on Community-onset MRSA Infections. J Antimicrob Chemother* 2008; 61(5):976-94).

Данное руководство дополняет существующие рекомендации по профилактике и лечению инфекций, вызванных MRSA, с акцентом на инфекции внебольничного происхождения, в том числе связанные с оказанием медицинской помощи. Важной темой данных рекомендаций является ведение пациентов с серьезными инфекциями, вызванными MRSA во внебольничных условиях. Хотя такие инфекции в настоящее время встречаются относительно нечасто, они, как правило, поражают молодых здоровых людей и могут иметь фульминантное тяжелое течение и неблагоприятный исход. Отдельно рассмотрено ведение пациентов со стафилококковой пневмонией. Также, учитывая специфику британской системы здравоохранения, особо рассматривается роль врача общей практики, заключающаяся, в первую очередь, в том, чтобы определить тяжесть состояния пациента и необходимость его госпитализации.

## Общие сведения и определения

*Staphylococcus aureus* – наиболее частый возбудитель инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов и один из наиболее частых возбудителей при бактериемии, особенно бактериемии, связанной с оказанием медицинской помощи. Около четверти здоровых людей являются бессимптомными носителями данного микроорганизма, и инфекции, вызванные этими штаммами, имеют как правило, эндогенное происхождение. [1].

Основу лечения стафилококковых инфекций составляют антибактериальная терапия и хирургическое дренирование, но наличие полирезистентных штаммов, особенно MRSA, снижает эффективность лечения. Резистентность к метициллину у *S. aureus* была впервые выявлена в 1961 г., т.е. в том же году когда препарат стал применяться в клинической практике, а спустя четыре десятилетия метициллинорезистентные стафилококки были уже глобально распространены [2–4].

Как правило, колонизация пациентов метициллинорезистентными штаммами происходит при

пребывании в стационарах и других медицинских учреждениях. В Великобритании и США выпущен целый ряд руководств по профилактике, контролю, диагностике и лечению инфекций, вызванных MRSA в стационарах [5–8]. Однако в последнее десятилетие значительно возросло количество инфекций, вызванных MRSA во внебольничных условиях, которым не было уделено должного внимания в ранее изданных руководствах [9].

Многие инфекции, вызванные MRSA во внебольничных условиях, возникают у пациентов, обратившихся ранее за медицинской помощью в стационары, дома сестринского ухода и другие медицинские учреждения [10, 11]. Штаммы, которые приобретаются в этих условиях, обозначаются как **MRSA, связанные с оказанием медицинской помощи (health-care associated MRSA, HA-MRSA)**, и многие пациенты на протяжении нескольких месяцев после выписки из стационара могут являться бессимптомными носителями подобных штаммов. Однако в последнее десятилетие стали появляться штаммы MRSA, которые вызывают инфекции во

Таблица 1. Сравнительная (клиническая и микробиологическая) характеристика штаммов HA-MRSA и CA-MRSA

Показатель	HA-MRSA	CA-MRSA
Типичные пациенты	Пожилые, ослабленные и/или в критическом состоянии, с хроническими заболеваниями	Молодые, здоровые люди (студенты, профессиональные спортсмены и военнослужащие)
Источник/локализация инфекции	Часто – бактериемия без четкой локализации очага. Хирургические раны, открытые раны кожных покровов. Внутривенные и мочевые катетеры. Возможно развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии	Склонность к локализации на коже и мягких тканях, с дальнейшим развитием целлюлитов и абсцессов. Возможно развитие некротизирующей внебольничной пневмонии, септического шока и инфекций костей и суставов
Передача	Внутри медуучреждений, редко – среди членов семьи	Вне медицинских учреждений. Может распространяться внутри членов семьи и игроков спортивных команд
Постановка диагноза	В стационаре, но все чаще HA-MRSA инфекции мягких тканей возникают на первичном уровне медицинского обслуживания	В амбулаторных, внебольничных условиях
Анамнез заболевания	Колонизация или инфекция, вызванная MRSA, недавно перенесенные оперативные вмешательства; госпитализация или пребывание в доме престарелых; прием антибиотиков; диализ, постоянный внутренний катетер	Нет четкого медицинского анамнеза или связи с медицинской помощью
Вирулентность	Распространение во внебольничных условиях ограничено, PVL обычно не продуцируют	Легко распространяются во внебольничных условиях. Часто несут гены PVL, что предрасполагает к развитию некротических инфекций мягких тканей и тяжелой пневмонии
Чувствительность к антибиотикам	Часто полирезистентны, в результате выбор антибиотиков очень ограничен	В основном чувствительны к большему числу антибиотиков, чем HA-MRSA

внебольничных условиях у пациентов, не обратившихся за медицинской помощью. Эти штаммы получили обозначение «внебольничные MRSA» (**community-acquired MRSA, CA-MRSA**) [12]. Они генотипически и фенотипически отличаются от HA-MRSA. CA-MRSA похожи на MSSA тем, что чувствительны к более широкому спектру антистафилококковых антибиотиков (некоторые из них резистентны только к  $\beta$ -лактамам) и часто продуцируют **PVL (Panton-Valentine Leukocidin, лейкоцидин Пантона-Валентина)** – эндотоксин, который разрушает лейкоциты и является одним из важных факторов вирулентности стафилококков [13, 14]. Различия между CA- и HA-MRSA приведены в табл. 1. С PVL-продуцирующими штаммами CA-MRSA связаны более высокий риск инфицирования, развитие осложнений и более высокая частота госпитализации. Так, при одной большой вспышке внебольничной пневмонии, вызванной CA-MRSA, 23% пациентов потребовалась госпитализация [15]. PVL играет четкую роль в патогенезе тяжелой некротизирующей пневмонии [14, 16, 17]. Его роль при инфекциях кожи менее ясна, хотя

PVL является потенциальным дерматонекротическим токсином [18].

В Великобритании общее количество *S. aureus*, имеющих ген PVL, составляет <2%, и в основном это – метициллиночувствительные *S. aureus* [19]. Хотя общее количество CA-MRSA в мире также низкое (предполагается, что <0,5% от всех MRSA) [20], уже очевидно, что их число растет, особенно в США, Канаде и Австралии. В некоторых регионах США значительная доля тяжелых инфекций, вызванных *S. aureus* во внебольничных условиях, в последние годы вызывается CA-MRSA [12, 21–23]. Также растет число случаев инфекций, вызванных CA-MRSA в Европе, включая и скандинавские страны, в которых до недавнего времени практически не встречались даже HA-MRSA [24–27]. В Великобритании количество инфекций, вызванных CA-MRSA, относительно незначительное [28–30], но, как показывает опыт других стран, в будущем оно будет только расти.

### Определения

Приведены общепринятые международные определения HA-MRSA, CA-MRSA и других типов

*S. aureus* [31]. Определения изначально базировались на эпидемиологических данных, но, по причинам, обозначенным ниже, на данный момент важна и микробиологическая характеристика штаммов.

*MRSA (methicillin-resistant S. aureus)* – это штаммы *S. aureus*, резистентные к полусинтетическим пенициллинам, таким как метициллин, оксациллин и флуклоксациллин. MRSA также имеют перекрестную резистентность ко всем зарегистрированным β-лактамам антибиотикам (кроме анти-MRSA цефемов, в частности цефтобипрола).

*CA-MRSA (community-associated MRSA)* – это штаммы MRSA, выделенные от пациентов в амбулаторных или внебольничных условиях или в течение первых 48 часов с момента госпитализации. Такие пациенты не должны иметь в анамнезе колонизацию или инфекции, вызванные MRSA, они не обращались за медицинской помощью (не госпитализировались, не подвергались хирургическим вмешательствам, не были на диализе и не находились на длительном лечении в течение года, у них нет катетеров или иных инвазивных медицинских устройств на момент выделения возбудителя) (табл. 2).

*HA-MRSA (healthcare-associated MRSA)* – штаммы MRSA, выделяемые у лиц, обратившихся за помощью в медицинские учреждения. Инфекции, вызванные данными штаммами, могут встречаться как в стационарах (hospital or healthcare onset), так и во внебольничных условиях (community onset), например после выписки.

Однако в последнее время граница между HA-MRSA и CA-MRSA стирается как из-за частых

госпитализаций, так и из-за перемещения пациентов между стационарами, а также в связи с появлением вспышек нозокомиальных инфекций, вызванных CA-MRSA, или после госпитализации лиц, колонизированных данным штаммом [32]. В США, где CA-MRSA сейчас встречается довольно часто, эти штаммы становится все труднее отличать от HA-MRSA как клинически, так и эпидемиологически [33]. Так как HA-MRSA и CA-MRSA часто генотипически и фенотипически различны (см. табл. 1), инфекции, вызванные этими типами стафилококков, можно дифференцировать на основе микробиологических характеристик штаммов.

### Рамки рекомендаций

Данное руководство содержит рекомендации, основанные на доказательной базе по диагностике и ведению больных с инфекциями, вызванными MRSA во внебольничных условиях. Вопросы профилактики подробно не рассматриваются, поскольку они освещены в других руководствах.

Темы, обсуждаемые в данных рекомендациях:

- (1) Пациенты, у которых инфекции развились в стационаре (вызванные госпитальными штаммами MRSA или MRSA, связанными с оказанием медицинской помощи, а также MRSA, выявленными во внебольничных условиях), но находящиеся на данный момент во внебольничных условиях. В Великобритании они являются наиболее частой проблемой, связанной с внебольничными MRSA. Врачи могут столкнуться с ней в повседневной практике у больных хроническими заболеваниями, пожилых пациентов, пациентов с диабетом и язвами кожи, недавно перенесших хирургическое вмешательство или у пациентов, регулярно поступающих в стационары.
- (2) Внебольничные инфекции у лиц, не обратившихся за медицинской помощью и без сопутствующих факторов риска. Они могут возникать как во внебольничных условиях (community-associated и community-onset) или, реже, в стационаре (community-associated, hospital-onset).

Инфекции, развившиеся в стационаре и вызванные нозокомиальными штаммами *S. aureus* (hospital-onset, hospital-acquired), не включены в данные рекомендации, так как они рассмотрены в руководствах по отдельным заболеваниям (например, вентилятор-ассоциированная пневмония, эндокардит, инфекции области хирургического вмешательства).

**Таблица 2. Категории лиц, подверженных высокому риску инфекций, вызванных CA-MRSA [17, 29, 30, 34, 35]**

Группы риска
Дети младше 2 лет
Спортсмены (при контактных видах спорта)
Внутривенные наркоманы
Гомосексуалы
Военнослужащие
Заклученные, обитатели домов престарелых, приютов
Ветеринары, владельцы домашних животных, работники свиноферм
Пациенты с осложнениями ОРВИ/гриппа и/или с тяжелой пневмонией
Пациенты с сопутствующими инфекциями кожи и мягких тканей (ИКМТ)
Лица с колонизацией или инфекцией, вызванной CA-MRSA, в анамнезе
Лица, употреблявшие антибиотики в течение года, особенно хинолоны или макролиды

**Таблица 3. Категории доказательности рекомендаций и уровни доказательности данных Шотландской межвуниверситетской сети по созданию клинических руководств**

Уровни доказательности данных	
1 ++	Качественные метаанализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные исследования с очень низким риском ошибки
1 +	Хорошо выполненные метаанализы, систематические обзоры или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском ошибки
1 –	Метаанализы, систематические обзоры или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском ошибки
2 ++	Качественные систематические обзоры исследований типа «случай-контроль» или когортные исследования Качественные исследования типа «случай-контроль» или когортные исследования с очень низким риском ошибки/статистического отклонения и высокой вероятностью причинной связи
2 +	Хорошо спланированные исследования типа «случай-контроль» или когортные исследования с низким риском ошибки/статистического отклонения и средней вероятностью причинной связи
2 –	Исследования типа «случай-контроль» или когортные исследования с высоким риском ошибки/статистического отклонения и высоким риском не причинной связи
3	Неаналитические исследования, например клинические случаи, описание серии случаев
4	Мнения экспертов
Категории доказательности рекомендаций	
A	Как минимум один метаанализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование уровня 1 ++, прямо применимые к исследуемой популяции; или данные исследований уровня 1 +, прямо применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую согласованность результатов
B	Данные исследований уровня 2 ++, прямо применимые к исследуемой популяции и демонстрирующие общую согласованность результатов; или экстраполированные данные из исследований уровня 1 ++ или 1 +
C	Данные исследований уровня 2+, прямо применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую согласованность результатов; или экстраполированные данные из исследований уровня 2 ++
D	Уровни доказательности 2 или 4; или данные, экстраполированные из исследований уровня 2 +

Группой специалистов Агентства по здравоохранению (Health Protection Agency) в Великобритании опубликованы также промежуточные руководства по диагностике и ведению больных с инфекциями, вызванными PVL-продуцирующими *S. aureus* [36].

### Методология создания рекомендаций

Рабочая группа под руководством Британского общества по антимикробной химиотерапии включала микробиологов, инфекционистов и врачей, каждый из которых занимается проблемами инфекций, вызванных MRSA, и имеет опыт разработки рекомендаций.

В основу Рекомендаций рабочая группа положила разбор так называемых клинических сценариев, что, предположительно, должно быть более удобно для практических врачей. Доказательная база рекомендаций в этих сценариях взята из систематической оценки существующих руководств или согласительных документов [37]. Процесс подготовки рекомендаций включал шесть этапов: 1 – поиск

существующих руководств; 2 – оценка их качества; 3 – оценка адаптации рекомендаций и их применения для поставленных целей; 4 – включение последних данных литературы; 5 – адаптация формата рекомендаций; 6 – выпуск рекомендаций. Авторы нашли этот способ более приемлемым, нежели создание очередного систематического обзора литературы, которым, например, являются недавние канадские рекомендации [38].

Уровни доказательности данных и качество рекомендаций были классифицированы в соответствии с Критериями оценки клинических руководств для национального применения, разработанными Шотландской межвуниверситетской сетью по созданию клинических руководств (SIGN Guideline 50 – a guideline developers' handbook, [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)) (табл. 3). В ряде случаев в Рекомендациях встречается важная с практической точки зрения информация, которую авторы хотели бы выделить, но для которой не существует степени доказательности. Такого рода информация будет содержаться в ряде

аспектов лечения, которые не вызывают вопросов, и будет помечена как GPP (Good Practice Points). Нужно подчеркнуть, что это не альтернатива рекомендациям, основанным на доказательствах, и используется только там, где нет иных способов подчеркнуть важность информации.

Проводился обзор только англоязычной литературы по относящимся к теме клиническим случаям, диагностике и лечению инфекций, вызванных CA-MRSA, с особым вниманием к инфекциям кожи и мягких тканей и пневмонии. Обзор проводился как по базе Medline, так и в Google/Google Scholar по следующим ключевым словам: «community-acquired or -onset *S. aureus*», «Panton–Valentine Leucocidin» и «methicillin-resistant *S. aureus*». Был проведен детальный обзор следующих источников: Guideline International Network, National Institute for Health and Clinical Excellence, National Guideline Clearing, SIGN, а также недавно изданное канадское руководство [38]. Считалось достаточно важным провести качественную и как можно более детальную оценку по методу AGREE [39]. При разработке данных рекомендаций был учтен ряд недостатков вышеописанных руководств, в том числе по оценке уровня доказательности и применимости данных для практического здравоохранения.

## Общие принципы диагностики и лечения

### Клиническая оценка

При подозрении лечащего врача на стафилококковую инфекцию у амбулаторного пациента, требуется ответить на ряд нижеследующих вопросов.

- (1) Какова тяжесть заболевания?
- (2) Можно ли дифференцировать MRSA от MSSA?
- (3) Если предполагается MRSA, то какой вероятнее – CA-MRSA или HA-MRSA?
- (4) Должны ли быть предприняты дальнейшие микробиологические исследования и, если да, то какие?
- (5) Нужно ли начинать эмпирическую (или направленную, если известны результаты микробиологического исследования) антибактериальную терапию?
- (6) Требуются ли дополнительные методы лечения (например, хирургическое дренирование)?
- (7) Требуется ли госпитализация пациента?
- (8) Какие рекомендации дать членам семьи пациента и лицам, находящимся с ним в прямом контакте?

Клиническая оценка факторов риска подробно описана для каждого из «типичных» клинических случаев ниже. Многие факторы в этой оценке

схожи для всех сценариев, включая дифференциацию между CA-MRSA и HA-MRSA (см. табл. 1), а также факторы риска развития инфекций, вызванных CA-MRSA, на основе клинических, эпидемиологических, лабораторных и лечебных показателей (см. табл. 1 и 2). Прогностическая ценность этих факторов риска для различия между штаммами CA-MRSA и HA-MRSA является низкой.

### Лабораторные методы обследования

Вследствие меняющейся эпидемиологии штаммов MRSA, выявленных во внебольничных условиях, и необходимости оптимизации антибактериальной терапии, необходимо направлять клинические образцы на микробиологическое исследование.

**Клинические образцы.** Необходимые клинические образцы (материал из ран, мокрота и т.д.) должны направляться в локальную микробиологическую лабораторию для их последующего анализа. При экстренных случаях врачи общей практики и другой медперсонал должны быть предупреждены о необходимости взятия образцов при вскрытии и дренировании абсцессов. Образцы должны культивироваться на неселективных средах (например, на кровяном агаре) для выявления роста различных потенциальных возбудителей, в том числе *S. aureus*.

**Выявление PVL.** Как MSSA, так и MRSA могут являться носителями генов, кодирующих PVL. PVL-продуцирующие MSSA могут иметь крайне вариабельный профиль антибиотикорезистентности, в то время как большинство PVL-положительных MRSA, выявляемых в настоящее время в Великобритании, чувствительны к фторхинолонам [40]. Выделенные при подозрительных случаях штаммы *S. aureus* (MSSA или ципрофлоксациночувствительные MRSA) должны направляться в референс-лабораторию для определения генов, кодирующих различные токсины, в том числе PVL.

**Определение чувствительности *S. aureus* к антибиотикам.** Определение чувствительности к антибиотикам должно выполняться рутинными лабораторными методами. Если при тестировании диско-диффузионным методом выявляется резистентность к эритромицину, необходимо проверить штамм на наличие индуцибельной резистентности к клиндамицину методом D-теста (диско-диффузионный метод оценки индукции резистентности к клиндамицину в присутствии эритромицина).

### Клинические сценарии

В данном разделе представлены три клинических случая. Показаны ключевые вопросы клинической оценки и представлены соответствующие рекомендации (выделены жирным шрифтом).

### **Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные внебольничными MRSA**

14-летний ученик с инфекцией кожи приведен матерью к врачу. Общее состояние удовлетворительное, но имеется покраснение, болезненность и флюктуация кожи на бедре с умеренным покраснением окружающих кожных покровов. Местная антисептическая мазь не эффективна. В течение последнего года были три случая инфекций кожи, по поводу которых подросток получил несколько курсов антибиотиков. Данная инфекция появилась после легкого повреждения бедра во время игры в футбол в школе.

#### **Какой наиболее вероятный клинический диагноз?**

Клинический диагноз – ИКМТ (в данном случае абсцесс) очевиден. Боль, отек, эритема и припухлость типичны при ИКМТ и встречаются в 93-97% (95% ДИ 83-100) при целлюлите [41]. Наиболее вероятный возбудитель – *S. aureus*, хотя нельзя исключать вероятную роль пиогенных стрептококков (*Streptococcus pyogenes* и стрептококки групп С и G).

#### **Когда подозревать CA-MRSA, продуцирующие PVL (встречаются в редких случаях)**

Спектр заболеваний, вызываемых CA-MRSA и CA-MSSA, схож. Наиболее частыми являются фурункулы, карбункулы и абсцессы. Они могут развиваться самостоятельно либо на фоне предшествующего целлюлита. Эритематозные папулы и узелки, фолликулит и/или импетиго встречаются реже.

Имеется одна типичная картина инфекций кожи, вызванных CA-MRSA, – это спонтанное появление гиперемированной болезненной припухлости, в центре которой в дальнейшем может возникнуть некроз. Эта картина может натолкнуть на мысль об укусе паука в тех регионах, где это является частым явлением, например в Америке или Австралии. В Великобритании, где укусы пауков редки, эти дерматонекротические повреждения с большей вероятностью свидетельствуют в пользу инфекции, вызванной CA-MRSA, но они не являются патогномоничным признаком и могут также появляться при инфекциях, вызванных PVL-продуцирующими штаммами MSSA.

#### **Рекомендация 1**

- При наличии раны по типу укуса паука необходимо рассмотреть возможность инфекции, вызванной CA-MRSA или PVL-продуцирующими MSSA, и назначить соответствующее обследование и лечение. [D 3].

Имеется и ряд других осложнений инфекций, вызванных CA-MRSA, включая распространенный

целлюлит, некротизирующий фасциит и молниеносную пурпуру [42]. Также возможно вовлечение соседних структур контактным или гематогенным путем и развитие таких осложнений, как септический тромбофлебит, пиомиозит, септический артрит и остеомиелит [12, 38, 43]. Пока нет четких клинических критериев, которые позволили бы дифференцировать эти состояния от инфекции, вызванных MSSA.

Имеются отдельные случаи, когда рецидивирующий фурункулез (2 или более случаев за 6 месяцев) или рецидивирующие абсцессы, а также инфекций у нескольких членов семьи могут быть признаком PVL-продуцирующих CA-MRSA. [D 3]. Однако данная картина может наблюдаться и при инфекциях, вызванных PVL-продуцирующими MSSA.

#### **Рекомендация 2**

- Если имеются случаи рецидивирующих абсцессов или множественных инфекций среди членов семьи, необходимо рассмотреть возможность инфекции, вызванной CA-MRSA или PVL-продуцирующими MSSA, и начать соответствующее обследование и лечение. [D 3].

#### **Факторы риска, связанные с проводимой терапией**

При отсутствии абсцесса или очага инфекции неудовлетворительный ответ на проводимую терапию (в большинстве таких случаев в качестве терапии применяются антистафилококковые пенициллины, например оксациллин) с большей долей вероятности можно предполагать инфекцию, вызванную CA-MRSA. [D 3].

#### **Рекомендация 3**

- Если ранее был документирован неудовлетворительный ответ на терапию  $\beta$ -лактамами, следует предположить вероятность инфекции, вызванной CA-MRSA, и назначить необходимое обследование и лечение. [D 3].

Применение одного или более антибиотиков за последний год и использование хинолонов или макролидов является потенциальным фактором риска развития инфекции, вызванной CA-MRSA. [D 2].

В одном из масштабных английских исследований методом случай-контроль была выявлена четкая взаимосвязь между назначением большого числа курсов антибиотиков и инфекциями, вызванными CA-MRSA. В данной работе штаммы не тестировались на наличие PVL. При назначении 1, 2-3 или 4 курсов антибиотиков за последний год

отношение шансов составляло 1,57 (ДИ 1,36-1,8), 2,46 (ДИ 2,15-2,83) и 6,24 (ДИ 5,43-7,17), соответственно. Назначение хинолонов (ОШ 3,37, ДИ 2,80-4,09) и макролидов (ОШ 2,50, ДИ 2,14-2,91) в течение года также было связано с развитием инфекции, вызванной CA-MRSA [44]. Однако в данном исследовании неясно, были ли эти случаи инфекции вызваны PVL-продуцирующими штаммами *S. aureus* или нет. В другом проспективном американском исследовании, включавшем взрослых пациентов с ИКМТ, находившихся в отделении реанимации, результаты мультирегрессионного анализа показали, что применение антибиотиков в течение последнего месяца повышало риск инфицирования CA-MRSA в 2,4 раза (95% ДИ 1,4–4,3) [21].

#### Рекомендация 4

- Если в анамнезе имеется указание на применение антибиотиков в течение последнего года, особенно хинолонов или макролидов, необходимо рассмотреть вероятность развития инфекции, вызванной CA-MRSA, и назначить соответствующее обследование и лечение. [D 2].

#### Другие факторы риска

Недавние проспективные когортные исследования в США показали, что клинические и эпидемиологические факторы риска у пациентов, госпитализированных по поводу инфекций, вызванных CA-MRSA, не могут быть использованы для достоверной дифференциации инфекций, вызванных MRSA и MSSA штаммами [33]. Более того, в этом исследовании было показано, что в стране, где распространенность MRSA во внебольничных условиях составляет менее 10%, при отсутствии трех главных факторов риска, шансы наличия MRSA составляют всего 7%. В другом проспективном исследовании распространенности инфекций, вызванных MRSA, среди пациентов отделений реанимации наличие или отсутствие этих клинических и эпидемиологических факторов риска было непригодным для принятия решения о назначении антибактериальной терапии. Большинство пациентов, у которых не было MRSA, имели как минимум один из этих факторов риска, в то время как почти половина пациентов с MRSA были вообще без факторов риска [21].

Значимость факторов риска в дифференциации между MRSA и MSSA и прогнозировании успеха антимикробной терапии неясна, и в настоящее время на них нельзя полагаться. [C 2-]. Применительно к практике в Великобритании (и других странах с низким числом CA-MRSA) мно-

гие из этих факторов вероятнее всего не будут значимы, за исключением (1) истории путешествия в эндемичный регион, такой как Северная Америка, и (2) недавней колонизации или контакта с CA-MRSA.

#### Рекомендация 5

- Если присутствует любой из факторов риска, приведенных в табл. 2, особенно недавнее путешествие в эндемичный регион, такой как Северная Америка, и недавняя колонизация или контакт с CA-MRSA, необходимо рассмотреть вероятность CA-MRSA инфекции и назначения соответствующего обследования и лечения. [C 2-].

#### Распространенность CA-MRSA

Порог, при котором распространенность CA-MRSA во внебольничных условиях становится серьезной проблемой при выборе антибиотика для начальной эмпирической антибактериальной терапии, неясен. Характер инфекции или колонизации сам по себе не может быть расценен как надежный показатель вероятности развития инфекции, вызванной MRSA у отдельного пациента, и поэтому им нельзя руководствоваться при выборе антибиотика. [GPP].

#### Рекомендация 6

- При низкой распространенности CA-MRSA предполагаемые внебольничные стафилококковые инфекции при отсутствии серьезных специфичных факторов риска не должны лечиться так, как если бы они были вызваны CA-MRSA. Необходимо проводить мониторинг CA-MRSA и при необходимости модифицировать рекомендации с учетом полученных данных.

*Когда образцы материала должны отправляться для культурального исследования?*

#### Рекомендация 7

- Образцы крови должны забираться в случае, если:
  - (1) при оценке клинического состояния и факторов риска, представленных в табл. 1 и 2, предполагается наличие CA-MRSA. [D 3];
  - (2) имеются рецидивирующие фурункулы или абсцессы (2 или более за 6 месяцев). [D 3];
  - (3) имеется история инфекций, вызванных MRSA, среди членов семьи или передача инфекции другим лицам, например при контактных спортивных играх [D 4];



(4) при тяжелых инфекциях (обширное или прогрессирующее заболевание с большой вероятностью развития сепсиса). В этом случае необходимо госпитализировать пациента и взять образцы для культурального исследования с кожи/абсцесса, а также кровь. [GPP].

Когда не следует брать образцы для культурального исследования?

#### Рекомендация 8

- Материал для культурального исследования не следует забирать рутинно у пациентов с неосложненными поверхностными ИКМТ и без наличия выделения MRSA в анамнезе. [D 4].
- Не забирать рутинно материал при целлюлите, если нет подозрения на формирование флегмоны или абсцесса, или если нет нарушения целостности кожного покрова. [GPP].

Принципы лечения

#### Рекомендация 9А

- Не следует назначать системную антибактериальную терапию пациентам с поверхностными неосложненными ИКМТ или поверхностными абсцессами диаметром <5 см без наличия выраженных системных признаков инфекции [D 3].
- Поверхностные абсцессы диаметром <5 см без целлюлита иссекаются и дренируются без назначения антибиотиков [A 1-].
- В случае более крупных абсцессов или наличия инфекций у других членов семьи – после иссечения и дренирования абсцессов начать стартовую эмпирическую терапию либо направленную терапию, основанную на данных культурального исследования [D 3].

#### Рекомендация 9В

- Рекомендации по местной антибактериальной терапии, деколонизации и скринингу не входят в рамки данного руководства и соответственно не рассматриваются.

В недавнем рандомизированном одноцентровом контролируемом исследовании сравнивалось лечение цефалексином (антибиотик не активен в отношении MRSA) с плацебо у 166 инъекционных взрослых наркоманов, которым проводилось открытое хирургическое дренирование поверхностных абсцессов. Хотя MRSA выделялись от большинства пациентов, более чем 85% пациентов обеих подгрупп выздоровели без дополнительной терапии,

и это наводит на мысль о том, что большинство таких инфекций разрешаются без назначения анти-микробной терапии [45]. В другом проспективном исследовании, включавшем детей с абсцессами кожи и мягких тканей без сопутствующих заболеваний, было показано, что вскрытие и дренирование абсцессов диаметром менее 5 см, вызванных СА-MRSA, было достаточным без назначения антибиотиков [46]. Однако эти данные должны быть дополнены сведениями о рецидивах или ухудшении состояния при неназначении антибиотиков, активных в отношении MRSA [47].

#### Рекомендация 9С

- До получения результатов определения чувствительности системную антибактериальную терапию следует назначать пациентам с иммуносупрессивными состояниями или другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями, основываясь на клиническом состоянии пациента и локальных данных по чувствительности возбудителей. [GPP].
- Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть эффективной также в отношении *S. pyogenes*. [GPP] Антистафилококковые  $\beta$ -лактамы антибиотики и клиндамицин активны в отношении данного возбудителя, тогда как к тетрациклам и ко-тримоксазолу у него часто отмечается устойчивость.

#### Эмпирическая антибактериальная терапия

Имеются противоречивые данные о том, что неадекватная эмпирическая терапия ИКМТ при начальных клинических проявлениях заболевания ведет к ухудшению исхода заболевания. Четыре исследования были посвящены [15, 21, 46, 47] сопоставлению чувствительности возбудителей к назначенным антимикробным препаратам с клиническим исходом заболевания. У большинства пациентов, включенных в исследование, были поверхностные абсцессы. Разницы в исходах не отмечалось, из чего сделан вывод, что при таких инфекциях, даже если они вызваны MRSA, достаточно дренирования. Однако, в одном недавнем ретроспективном анализе влияния антимикробной терапии на исход неосложненных внебольничных ИКМТ отмечалось небольшое, но статистически значимое повышение частоты неэффективности терапии (ОШ 2,8, 95%ДИ 1,26–6,22,  $p=0,01$ ) при стартовой терапии препаратами, неэффективными *in vitro* в отношении выделенного возбудителя (неэффективность терапии определялась как нарастание симптомов инфекции, необходимость проведения дополни-

тельных хирургических манипуляций и дренирования, последующей госпитализации и микробиологическая неэффективность лечения) [48]. А при мультивариантном анализе назначение неэффективных препаратов было одним из независимых предикторов неэффективности лечения.

Разница между результатами этого исследования и предыдущими данными, возможно, обусловлена рядом причин, в том числе большей популяцией исследуемых [48], а также различными популяциями пациентов (взрослые в медицинских учреждениях или дети) и различиями в общем статусе состояния пациентов [49]. Более того, так как большинство из этих пациентов имели неосложненные ИКМТ, достаточно трудно экстраполировать полученные данные на более тяжелые состояния. Дополнительной поддержкой в пользу эмпирической терапии являются данные ретроспективного анализа 399 последовательных случаев ИКМТ, вызванных *S. aureus* (227 из которых – MRSA), подтвержденных культуральным методом, в соответствии с которым эмпирическая терапия была эффективной в отношении выделенных возбудителей. В одном из исследований было доказано, что применение в эмпирической терапии эффективных препаратов было связано с увеличением вероятности (ОШ 5,91, 95% ДИ 3,14–11,13) клинического разрешения симптомов и, в частности, подтверждена эффективность триметоприма/сульфаметоксазола в качестве эмпирической терапии [50]. Другое проспективное рандомизированное исследование результатов эмпирической терапии триметопримом/сульфаметоксазолом и доксициклином при внебольничных ИКМТ в регионах с высокой частотой MRSA показало равную эффективность обоих препаратов, хотя частота неэффективности лечения была 9% в группе триметоприма/сульфаметоксазола и 0% – в группе доксициклина [51].

Определение эпидемиологического профиля CA-MRSA штаммов в Англии и Уэльсе в течение 2-летнего периода (2004–2005 гг.) показало, что все штаммы были чувствительны к клиндамицину, триметоприму, ванкомицину, линезолиду и мупироцину [52].

Штаммы CA-MRSA, резистентные к эритромицину (имеющие ген *erm*) и изначально чувствительные к клиндамицину, потенциально могут приобретать резистентность к клиндамицину во время терапии. Частота случаев индуцибельной резистентности варьирует от 2 до 94%. Для выявления индуцибельной резистентности клиндамициночувствительных CA-MRSA может быть применен D-тест [53], который должен выполняться в локальных лабораториях.

При тяжелых инфекциях с токсическим шоком или некротизирующим фасциитом подразумевается применение двух или трех препаратов, таких как линезолид в комбинации с клиндамицином и/или рифампицином, что основано на *in vitro* синергизме [54] и возможности линезолида и клиндамицина подавлять продукцию токсинов белковой природы [54, 55]. [GPP]. При назначении клиндамицина необходимо выполнять D-тест. Существующие руководства по лечению инфекцией, обусловленных MRSA, не рекомендуют применение трех препаратов и отдают предпочтение линезолиду с рифампицином в качестве стартовой терапии [9].

#### Рекомендация 10

- В связи с отсутствием доказательств растущей частоты CA-MRSA в Великобритании и недостатком четких доказательств того, что неадекватная антимикробная терапия влияет на исход заболевания, нет необходимости в изменении рекомендаций по существующей эмпирической терапии нетяжелых инфекций, предположительно вызванных *S. aureus*. [С 3].
- В Великобритании при предполагаемых MSSA инфекциях рекомендуется пероральный флуклоксациллин по 500–1000 мг каждые 6 ч (или клиндамицин по 300–450 мг каждые 6 ч при аллергии на пенициллины); 5–7 дней лечения, как правило, достаточно. (В России флуклоксациллин не зарегистрирован. Другой антистафилококковый пенициллин – оксациллин – обладает слишком низкой биодоступностью, чтобы рекомендовать его пероральное применение. В связи с этим в нашей стране из пероральных антистафилококковых  $\beta$ -лактамов при нетяжелых ИКМТ можно рекомендовать амоксициллин/клавулат, цефалексин или цефуроксим).
- Когда известно, что инфекция вызвана MRSA, препаратами лечения во внебольничных условиях должны быть либо пероральный доксициклин (противопоказан детям до 12 лет) по 100 мг каждые 12 ч, либо фузидиевая кислота по 500 мг каждые 8 часов, либо триметоприм по 200 мг каждые 12 ч, каждый из них – в комбинации с рифампицином по 300 мг каждые 12 ч. Фузидиевая кислота и рифампицин не должны применяться в качестве монотерапии из-за опасности развития резистентности. Все эти препараты могут применяться у пациентов с аллергией на пенициллины. (Поскольку в РФ триметоприм не доступен, а также в связи с тем, что

его комбинация с сульфаметоксазолом более активна, в нашей стране вместо триметоприма целесообразно использовать ко-тримоксазол).

- Триметоприм в комбинации с сульфаметоксазолом или доксициклин без рифампицина также эффективны при амбулаторном лечении ИКМТ, вызванных MRSA [47]. [A 1+]. Линезолид по 600 мг 2 раза в день перорально – альтернативный вариант, но в связи с его высокой стоимостью, этот препарат должен быть сохранен для пациентов, которые не могут следовать указанным выше режимам или в случае непереносимости.
- При подозрении на инфекцию, вызванную стрептококками группы А, пероральная терапия должна включать препарат, эффективный в отношении данного возбудителя ( $\beta$ -лактамы или клиндамицин).
- В случае тяжелых инфекций, когда предполагается или подтверждено наличие CA-MRSA в качестве возбудителя, стартовое лечение при госпитализации должно включать ванкомицин, тейкопланин, даптомицин (но не при пневмонии) или линезолид парентерально. Тигециклин также может применяться при необходимости действия на более широкий спектр возбудителей. Данных о преимуществе какого-либо из этих препаратов нет (в плане эффективности) [GPP].
- При тяжелых инфекциях с токсическим шоком или при некротизирующем фасциите теоретически можно использовать два или три препарата, таких как линезолид в комбинации с клиндамицином и рифампицином.

Также по данному вопросу имеются более подробные рекомендации [9].

### **Внебольничная пневмония, предположительно вызванная PVL-продуцирующими MRSA (также применимо и к PVL-продуцирующим MSSA)**

37-летняя мать двоих детей госпитализирована в тяжелом состоянии с болями в области грудной клетки в течение последних 48 часов, кровохарканьем и нарастающим укорочением дыхания. Никто в семье больше не болеет. До этого она была практически здоровой, за исключением перенесенной ОРВИ за 5 дней до резкого ухудшения состояния. За день до госпитализации терапевт назначил ей амоксициллин. Диагноз при поступлении – внебольничная пневмония. Температура 39,5°C, ЧДД 40/мин, лейкоциты  $3,7 \times 10^9/\text{л}$ , С-реактивный белок 360 мг/л. На рентгенограмме органов грудной клетки ряд затемнений в обоих легких.

### **Какой наиболее вероятный клинический диагноз?**

Диагноз – внебольничная пневмония (с нехарактерным для этого заболевания сильным кровохарканьем). Тяжелая внебольничная пневмония с кровохарканьем после перенесенного ОРВИ может указывать на первичную гриппозную пневмонию, но отсутствие симптомов гриппа среди членов семьи свидетельствует против этого. Наиболее часто пневмония вызывается бактериальными возбудителями. В данном случае *S. aureus* должен рассматриваться в качестве потенциального возбудителя, так как имеется высокий уровень С-реактивного белка и лейкопении у пациентки молодого возраста с кровохарканьем. Также в данном случае возбудителями могут быть *Streptococcus pneumoniae* и *S. pyogenes*. Однако тот факт, что состояние пациентки продолжало ухудшаться и после назначения амоксициллина, говорит в пользу того, что это скорее стафилококковая, а не стрептококковая пневмония. Эмболия легких также маловероятна в связи с преобладанием симптомов сепсиса, но при сомнении этот диагноз должен быть исключен.

### **Когда подозревать CA-MRSA?**

*Клиническая картина.* В данном описании клинического случая нет ничего, что говорило бы о CA-MRSA как о наиболее вероятном возбудителе, по сравнению с CA-MSSA. Тем не менее, имеется ряд признаков, характерных для инфекции, вызванной PVL-продуцирующим стафилококком – кровохарканье, выраженная одышка и лейкопения при высоком уровне С-реактивного белка и сепсис у прежде здорового человека [17, 56]. Тяжесть пневмонии у детей и непожилых пациентов не должна оцениваться по шкалам, в которых учитывается возраст пациентов (например, CURB-65), потому что суммарное число баллов будет неадекватно мало.

### **Рекомендация 11**

- При быстром прогрессировании клинической картины с развитием острого респираторного дистресс-синдрома следует рассмотреть вопрос о наличии инфекции нижних дыхательных путей, вызванной PVL-продуцирующим *S. aureus*. Температура выше 39 °С, частота дыхательных движений более 40 в минуту, тахикардия больше 140 ударов в минуту, кровохарканье и гипотензия делают диагноз более вероятным. [C 2+].

Также необходимо выяснить, были ли у кого-нибудь из членов семьи незадолго до этого ослож-

ненные ИКМТ, обращался ли кто-нибудь за медицинской помощью или являлся ли носителем MRSA.

#### Рекомендация 12

- Хотя относительно небольшое количество пациентов с некротизирующей пневмонией, вызванной CA-MRSA, имеют в анамнезе осложненные ИКМТ [17, 56-60], необходимо учитывать возможность инфекции, вызванной CA-MRSA, при наличии в анамнезе рецидивирующих (два или более случаев за 6 месяцев) фурункулов или абсцессов у членов семьи [D 3].

*Ятрогенные факторы.* Установлено, что применение любых антибиотиков в течение последнего месяца является потенциальным фактором риска развития ИКМТ, вызванной CA-MRSA. [D 2]. Однако таких данных в отношении пневмонии, вызванной CA-MRSA, нет.

#### Рекомендация 13

- Пока не появились однозначные доказательства, не следует недооценивать при тяжелой пневмонии возможность развития инфекции, вызванной CA-MRSA, основываясь только на отсутствии в анамнезе антибактериальной терапии.

*Другие факторы риска.*

#### Рекомендация 14

- Если дополнительно имеется какой-либо фактор риска, приведенный в табл. 2, и недавнее путешествие в эндемичную область, например Северную Америку, а также недавняя колонизация или контакт с пациентом с CA-MRSA, нужно рассмотреть возможность инфекции, вызванной CA-MRSA, и назначить необходимое обследование и лечение. [C 2-].

### Распространенность CA-MRSA

Порог, при котором распространенность CA-MRSA в популяции становится важной проблемой для выбора эмпирической антибактериальной терапии, неясен. В Великобритании распространенность таких инфекций низкая или неизвестная. Поэтому локальные вариации распространенности инфекций, вызванных CA-MRSA, в настоящее время имеют очень малое влияние на вероятность ее развития у отдельного пациента.

#### Рекомендация 15

- В случае тяжелой внебольничной пневмонии следует рассмотреть вопрос о возможности наличия CA-MRSA в качестве возбудителя, несмотря на локальность распространения CA-MRSA. [GPP].

*Практическое замечание.* У данной пациентки отсутствие в анамнезе рецидивирующих инфекций не снижает вероятность того, что инфекция вызвана PVL-продуцирующим штаммом *S. aureus*. Применение антибиотиков в анамнезе является потенциальным фактором риска развития инфекций, вызванных HA-MRSA, но этот показатель не доказан как фактор риска для CA-MRSA [17, 61].

*Когда нужно отправлять образцы для культурального исследования?*

#### Рекомендация 16

- Окраска по Граму должна проводиться сразу при госпитализации пациента. Результат может указать на наиболее вероятного возбудителя инфекции. Относительное снижение числа нейтрофилов в мазке у пациента с пневмонией, сильное кровохарканье и лейкопения свидетельствуют о большей вероятности PVL-продуцирующего *S. aureus* в качестве возбудителя пневмонии. [GPP].
- В 2004 г. в обновленной версии руководства Британского торакального общества (BTS) рекомендовалось брать кровь на культуральное исследование от пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией предпочтительно до назначения антибиотиков при тяжести состояния по шкале CURB-65  $\geq 3$ . Однако, если диагноз внебольничной пневмонии точно подтвержден, а пациент не имеет признаков тяжелого состояния или сопутствующих заболеваний, кровь для культурального исследования можно не забирать [62]. [A -].

Культуральное исследование крови поможет определить распространенность CA-MRSA и провести коррекцию антибактериальной терапии. Менее 25% пациентов с пневмонией, вызванной CA-MRSA, имеют положительный результат культурального исследования крови [60, 63-72].

### Рентгенологическая диагностика

Мультилобарные альвеолярные инфильтраты достаточно характерны для пневмонии, вызванной PVL-продуцирующими стафилококками. По сравнению с пневмонией, вызванной HA-MRSA, инфильтраты более склонны к образованию очагов

деструкции и абсцедированию [57]. Однако чаще при острых инфекциях, вызванных PVL-продуцирующими стафилококками, на ранних стадиях отмечаются незначительные изменения на рентгенограмме [73, 74]. В дальнейшем рентгенологические изменения развиваются быстро, с единичными или множественными очагами затемнения менее 3 см в диаметре. Очаги деструкции могут быть выявлены на повторных рентгенограммах или же в несколько более ранние сроки при УЗИ обследовании. Однако компьютерная и магнитно-резонансная томография лучше всего позволяют оценить имеющуюся патологию, особенно при наличии предшествующих изменений в легких [70, 75]. Классические мультилобарные инфильтраты и диффузные мультилобарные затемнения, возникающие после образования полости, могут детектироваться только спустя несколько дней, предпочтительно при помощи компьютерной томографии [76, 77]. В целом, доля осложненных пневмоний, вызванных PVL-продуцирующими *S. aureus*, намного выше, чем вызванных *S. aureus*, не продуцирующими PVL.

#### Рекомендация 17

- Следует предположить вероятность пневмонии, вызванной PVL-продуцирующими CA-MRSA, если имеются такие рентгенологические признаки, как мультилобарные альвеолярные инфильтраты, полости и плевральный выпот. [D 3].

#### Принципы лечения

В связи с недостаточным количеством адекватно описанных случаев, в настоящее время нет четкой определенности по поводу того, что ранняя адекватная антибактериальная терапия улучшает исход пневмонии, вызванной PVL-продуцирующими стафилококками. Однако, при предполагаемом уровне летальности 75% [56, 78] и в соответствии с данными касательно других видов внебольничной пневмонии, а также нозокомиальной пневмонии и тяжелого сепсиса, раннее оказание экстренной медицинской помощи и соответствующее антибактериальное лечение являются необходимыми.

#### Рекомендация 18

- При подозрении на пневмонию, вызванную CA-MRSA, необходимо экстренно госпитализировать пациента в отделение интенсивной терапии [GPP].
- Не дожидаясь результатов определения чувствительности к антибиотикам, следует как можно раньше начать эмпирическую

#### антибактериальную терапию, активную в отношении CA-MRSA [GPP].

#### Эмпирическая антибактериальная терапия

В соответствии с рекомендациями Британского торакального общества [62] антибиотики амоксициллин/клавуланат, цефуроксим или цефотаксим плюс макролид должны быть назначены пациентам с тяжелой внебольничной пневмонией в течение 2 часов с момента госпитализации. [C]. По стандартам лечения многих стационаров рекомендуется избегать применения цефалоспоринов из-за возможности развития колита, вызванного *Clostridium difficile*. Рабочая группа не рекомендует шкалу CURB-65 для оценки тяжести пациентов с внебольничной пневмонией, если речь идет о детях и непожилых пациентах [GPP].

Имеются случаи «внезапного летального исхода», сопряженного с MRSA, у 4 детей в Миннесоте, которым изначально в качестве эмпирической терапии были назначены цефалоспорины [57]. При назначении ванкомицина в обычных дозах при инфекции, вызванной MRSA, он может не достигать необходимой концентрации в легочной ткани, несмотря на высокие концентрации в сыворотке крови. Имеются случаи развития бактериемии на фоне лечения гликопептидами [75, 78].

Теоретически желательно назначать активные в отношении MRSA антибиотики, которые снижают продукцию экзотоксина, например клиндамицин и линезолид. Клиндамицин снижает продукцию TSST-1 (токсин синдрома токсического шока) на 95% в стационарной фазе размножения бактерий [79] и останавливает пик продукции токсина во время поздней экспоненциальной фазы роста [55]. И клиндамицин, и линезолид заметно подавляют продукцию PVL в начале стационарной фазы у стафилококков, при этом PVL может не определяться в течение 12 ч с момента начала лечения [55]. Диклоксациллин оказывает бактерицидное действие, но низкие субингибиторные концентрации его в некротизированных тканях могут спровоцировать усиление продукции PVL и гемолизина. что показано *in vivo*. Субингибиторные концентрации клиндамицина, линезолида и фузидиевой кислоты вызывают концентрационно-зависимое снижение продукции PVL, тогда как при низких концентрациях оксациллина концентрация PVL возрастает до трехкратных величин [80].

Различные комбинации ванкомицина, клиндамицина, линезолида, рифампицина и ко-тримоксазола применялись в разных дозах при пневмонии, вызванной PVL-продуцирующими стафилококками, с разной степенью эффективности [17, 75, 78–

81]. Рядом авторов отмечалось успешное лечение линезолидом [75–77, 82–84]. У трех или четырех пациентов с некротизирующей пневмонией терапия ванкомицином была неэффективной, и они были переведены на терапию линезолидом в комбинации с рифампицином. Пневмония, вызванная PVL-продуцирующим штаммом MRSA USA300, для которого МПК ванкомицина составляли 2–4 мг/л, была успешно излечена комбинацией линезолида, тейкопланина и рифампицина, хотя и госпитализация пациента в данном случае длилась 6 недель [77].

Прогнозирование чувствительности стафилококков становится все более сложным, и этот показатель зависит от географического региона и клональных свойств циркулирующих штаммов. Большинство изолятов штамма USA300 резистентны только к  $\beta$ -лактамам и макролидам, но недавно были отмечены случаи резистентности к мупиноцину, тетрациклину, клиндамицину и фторхинолонам [85]. Двенадцать из 123 исследованных изолятов несли гены *tetK* и *ermC*, но оставались чувствительными к доксициклину и миноциклину. Изоляты *S. aureus*, резистентные к эритромицину, но чувствительные к клиндамицину, должны проверяться D-тестом для исключения индуцибельной резистентности к клиндамицину. Комбинация клиндамицина с линезолидом обладает синергизмом *in vitro* [54]. В Великобритании до настоящего времени не отмечалось случаев пневмонии, вызванной клиндамицинорезистентными CA-MRSA.

Хотя четких клинических доказательств преимущества комбинации линезолида (в/в по 600 мг каждые 12 ч) и клиндамицина (в/в по 1,2–1,8 г каждые 6 ч) еще нет, в связи с жизнеугрожающим характером заболевания рабочая группа рекомендует рассматривать вопрос о назначении такой комбинации в качестве стартовой терапии [86]. Данная комбинация может быть начата эмпирически у пациентов с клиническими признаками, описанными выше и при выявлении в респираторном материале грам(+) кокков, расположенных гроздьями. Некоторые эксперты предлагают дополнительно назначать рифампицин по 600 мг два раза в день, основываясь на синергизме и его активности в отношении фагоцитированных лейкоцитами стафилококков [87]. Потенциальная роль тигециклина или тетрациклинов при тяжелой некротизирующей пневмонии, вызванной PVL-продуцирующими стафилококками, остается неясной, а даптомицин не показан в данной ситуации, так как он инактивируется сурфактантом легких [88].

#### Рекомендация 19

- Шкала оценки тяжести заболевания CURB-65 при внебольничной пневмонии не

должна применяться для детей и непожилых пациентов [GPP].

- Если при оценке степени риска у пациента предполагается наличие CA-MRSA, эмпирическая терапия должна включать препараты, активные в отношении данного возбудителя. Следует рассмотреть комбинацию линезолида по 600 мг каждые 12 ч и высокие дозы клиндамицина по 1,2–1,8 г каждые 6 часов. Если выделен возбудитель, необходимо проверить, чтобы он был чувствителен к клиндамицину и результат D-теста был отрицательным. [GPP]. Ряд авторов также предлагают рутинное назначение рифампицина по 600 мг дважды в день при подозрении на пневмонию, вызванную PVL-продуцирующими стафилококками [36, 86]. [GPP]. Роль цефтобипрола (цефалоспорины с анти-MRSA активностью) и тигециклина в данной ситуации еще не определена.

#### Неантибактериальная терапия

*В/в иммуноглобулины.* Иммуноглобулин, назначаемый внутривенно, нейтрализует цитопатический порообразующий эффект PVL *in vitro*, при этом ингибирование эффекта концентрационно зависимое [89]. Адекватных рандомизированных контролируемых исследований по оценке роли терапии иммуноглобулином не проводилось. Такая терапия назначалась ряду пациентов с пневмонией, вызванной PVL-продуцирующими стафилококками [59, 73, 84, 90]. Оптимальная доза в/в иммуноглобулина неизвестна. При стафилококковом токсическом синдроме рекомендуемая доза составляет 2 г/кг [91], с повторным введением через 48 часов, если нет ответа на терапию или очевидно развитие сепсиса. В одном случае комбинация линезолида с в/в иммуноглобулином была эффективна у ребенка с септическим артритом и пневмонией, который был переведен из реанимации в общее отделение на 5-й день [84].

#### Рекомендация 20

- Хотя большинство фактов в поддержку назначения в/в иммуноглобулина ограничено отдельными случаями из практики, возможность его применения можно рассматривать при тяжелом сепсисе и некротизирующей пневмонии, вызванной *S. aureus*. Иммуноглобулин должен назначаться в дозе 2 г/кг в/в, с повторным введением при отсутствии улучшения. [GPP].

## Другие виды неантибактериальной терапии

Спорадические случаи применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [92] и экстракорпоральной мембранной оксигенации [60, 90, 93] свидетельствуют о том, что они в большинстве случаев неэффективны. Несмотря на предполагаемую пользу применения на ранних стадиях сепсиса, активированный протеин С не должен использоваться. В связи с этим он не играет роли при пневмонии, вызванной PVL-продуцирующими стафилококками.

### Рекомендация 21

- На основании имеющихся доказательных данных и опыта применения не может быть рекомендовано использование вышеописанных видов неантибактериальной терапии.

На рисунке приведен алгоритм ведения больного, который может помочь клиницистам применить данные рекомендации при подозрении на стафилококковую пневмонию.

## Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные MRSA, связанные с оказанием медицинской помощи

Хотя был выбран нижеприведенный клинический случай, другой часто встречающийся сценарий – недавно выписанный пациент с инфицированной раной ноги, из которой выделен MRSA. Приведенные рекомендации и алгоритм принятия решения также могут быть применены и к нему.

Участковая медсестра вызвала терапевта на дом 73-летнего пациента. Она регулярно посещала его в течение последних 3 недель для смены повязки на пролежне над крестцом. Мужчина недавно был госпитализирован по поводу замены протеза левого тазобедренного сустава. Госпитализация осложнилась нозокомиальной пневмонией и соответственно длительной госпитализацией (4 недели). Во время госпитализации развился пролежень над крестцом около 6 см в диаметре. За 2 дня до визита терапевта отмечалось увеличение раны и выделение зловонного экссудата. При обследовании отмечалась обширная эритема вокруг пролежня. Болей и системных признаков инфекции не зафиксировано.

### Какой наиболее вероятный клинический диагноз?

Пролежень в данном случае можно отнести к III стадии ИКМТ, так как вовлечены все слои кожи с некрозом подкожных тканей, распространяющимся до нижележащей фасции, но не поражающей ее [94]. Все раны такого типа колонизированы смешанными культурами микроорганизмов. Хронические,

долго не заживающие раны могут быть признаком остеомиелита подлежащих костей. Поэтому диагноз активной инфекции, вовлекающей пролежень, должен зависеть в первую очередь от клинической оценки, а не от результатов микробиологического исследования. Европейской ассоциацией по ведению ран (The European Wound Management Association) определены критерии диагностики ранней раневой инфекции и по ведению пациентов [95]. Явные признаки локальной инфекции включают выделение гноя с уплотнением тканей, боль, эритему и локальное повышение температуры. Ключевые возбудители раневых инфекций и инфицированных пролежней – *S. aureus*, бактерии рода *Streptococcus*, анаэробы, энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa* [96].

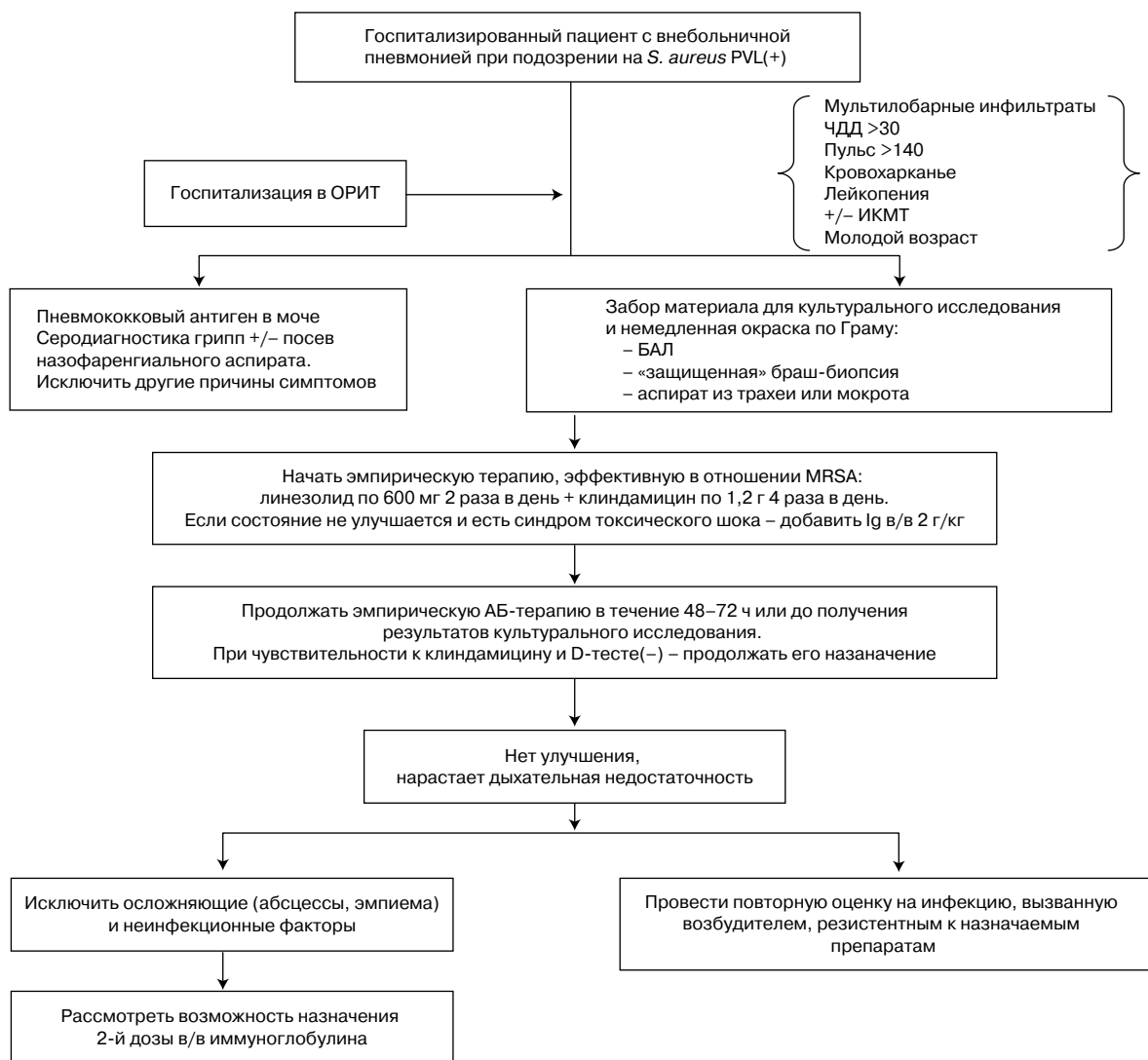
### Когда следует подозревать наличие HA-MRSA?

**Клинические проявления.** Каких-либо специфических клинических признаков, которые жестко ассоциированы со стафилококковой этиологией ИКМТ, не существует [49, 97]. В качестве возбудителя инфекций во внебольничных условиях можно выделить три типа *S. aureus* – MSSA, CA-MRSA и HA-MRSA. Они вызывают схожий спектр заболеваний, из которых наиболее характерными являются ИКМТ [98]. Хотя вероятность возникновения ИКМТ, вызванных данными типами стафилококка, очень схожа, красные возвышенные над уровнем кожи элементы с некрозом в центре более характерны для CA-MRSA.

### Рекомендация 22

- Не существует клинических признаков, которые могли бы позволить дифференцировать различные эпидемиологические типы *S. aureus* при внебольничных ИКМТ [GPP].

**Факторы риска.** Установлены факторы риска, ассоциированные с HA-MRSA [97, 99, 100]: пожилой возраст, тяжелые сопутствующие заболевания, перемещение/обращение пациента в различные учреждения (особенно из домов престарелых или из дома в учреждения для длительного пребывания или госпитализации, а также частые госпитализации или госпитализация в течение последних 6 месяцев в анамнезе), хирургическое вмешательство или пребывание в ОРИТ в течение последних 6 месяцев, применение инвазивных процедур или наличие инвазивных медицинских устройств любого типа, особенно центральных венозных катетеров, предшествующая колонизация/инфицирование MRSA или контакт с пациентом, колонизированным MRSA, наличие обширных ран и/или ожогов,



Ведение пациента при подозрении на стафилококковую пневмонию в условиях стационара.

применение антибиотиков, особенно цефалоспоринов, фторхинолонов или макролидов [42].

Возможность на основании этих факторов риска прогнозировать вероятность HA-MRSA неясна. В одном из исследований методом случай-контроль у недавно госпитализированных (менее 24 ч назад) пациентов со стафилококковой бактериемией в качестве наиболее значимого предиктора HA-MRSA была выявлена инфекция или колонизация MRSA в анамнезе [11]. В другом когортном исследовании пациентов со стафилококковой бактериемией инфекция, вызванная HA-MRSA, была связана с назначением предшествующей антибактериальной терапии (в течение 60 дней с начала эпизода бактериемии) (ОШ 3,0, 95% ДИ 4,8–17,9), с изъязвленными пролежнями (ОШ 2,5, 95% ДИ

1,2–4,9), началом заболевания в стационаре (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,9–4,9) и госпитализацией в течение предшествующих 6 месяцев до начала данного эпизода инфекции (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,5–3,8). В данной модели клиницистам сначала пришлось идентифицировать, началась ли бактериемия в стационаре или во внебольничных условиях, а затем, в зависимости от факторов риска (предшествующего применения антибиотиков и/или наличия изъязвленных пролежней), могла быть проведена оценка риска наличия MRSA. Таким образом, если инфекция возникла во внебольничных условиях, пациент недавно получал антибиотики и имел пролежень, вероятность наличия MRSA составляла 91%. Ограничением данной модели является исследование исключительно популяции пациентов, бак-



териemia у которых была вызвана только стафилококками.

### Рекомендация 23

- При ведении пациентов с ИКМТ, начавшимися во внебольничных условиях, необходимо принимать во внимание возможность наличия в качестве возбудителя HA-MRSA и выполнить соответствующую оценку факторов риска. Недавняя госпитализация, инфекция или колонизация MRSA, прием антибиотиков и наличие пролежней или открытых инфицированных ран кожи должны наводить клиницистов на мысль о повышенной вероятности HA-MRSA. [D 3].

*Когда образцы должны посылаться на культуральное исследование?*

Ранняя диагностика и лечение инфекции у пациентов с пролежнями снижает риск осложнений и ведет к улучшению исхода заболевания. Идентификация возбудителя и получение результатов его чувствительности к антибиотикам являются опорными точками при неэффективности антибактериальной терапии и подозрении на наличие резистентного возбудителя [95]. Так как наличие MRSA влияет на выбор антимикробной терапии, имеет смысл проводить культуральное исследование для выявления MRSA при высоком риске и при тяжелом характере инфекции.

### Рекомендация 24

- При ИКМТ (инфицированный пролежень или другой тип раневой инфекции) забор образца для культурального исследования должен проводиться в том случае, если состояние пациента требует назначения системной антибактериальной терапии или же в целях инфекционного контроля. [GPP].

Принципы лечения:

- назначать соответствующие системные антибиотики, основываясь на полученных из лаборатории данных по чувствительности или локальной эпидемиологии антибиотикорезистентности;
- применять соответствующие местные антимикробные препараты;
- проводить необходимые дополнительные хирургические манипуляции;
- рассмотреть возможность сопутствующих осложнений, таких как остеомиелит.

### Эмпирическая антимикробная терапия

У большинства таких пациентов MRSA будут выделены из недавно забранного во время первичного осмотра микробиологического образца, и, основываясь на данных по чувствительности возбудителя, будет начата терапия, эффективная в отношении MRSA.

### Рекомендация 25

- В случаях, когда необходима эмпирическая терапия и имеются серьезные факторы риска наличия HA-MRSA, рекомендуется начинать с режимов, приведенных в приложении, после взятия соответствующих микробиологических образцов. Данная терапия должна быть оптимизирована в зависимости от результата микробиологического культурального исследования. [GPP].
- При тяжелых или быстро прогрессирующих ИКМТ нет окончательной ясности относительно того, приводит ли эмпирическая терапия препаратами, активными в отношении MRSA, к лучшему исходу. Однако при тяжелых инфекциях, когда при оценке степени риска есть вероятность наличия HA-MRSA, в качестве эмпирической терапии должны быть назначены высокие дозы антибиотиков, активных против MRSA [GPP].
- Пациенты с тяжелыми инфекциями должны быть госпитализированы в стационар, где следует взять образцы крови и материал из раны; рана должна быть дренирована, при необходимости проведена дебридизация тканей и начата парентеральная антибактериальная терапия. Должны быть предприняты соответствующие меры по инфекционному контролю и проведена срочная консультация с местным инфекционистом. [GPP].
- При тяжелых инфекциях, в которые могут вовлекаться HA-MRSA, рекомендуется в качестве стартовой терапии схема, приведенная в Приложении. [GPP]. Уход за раной должен осуществляться во внебольничных условиях при соблюдении правил асептики. Необходимо проводить гигиену рук до и после контакта с пациентом.
- Дополнительная информация по выделению, скринингу и деколонизации MRSA рассмотрена в рекомендациях по контролю и профилактике MRSA-инфекций в медицинских учреждениях [5].

Носительство HA-MRSA представляет бóльший риск для развития стафилококковой инфекции, чем носительство MSSA [99]. Риск развития инфекции, вызванной MRSA, в течение 18 месяцев среди взрослых пациентов-носителей MRSA составил 29% [101], 28% из них осложнились бактериемиями и 56% – пневмонией, инфекциями мягких тканей, остеомиелитом или септическим артритом. При последующем поступлении в стационар носительство MRSA коррелировало с повышенным риском развития сепсиса. В одном из исследований было показано, что у 19% пациентов, у которых при поступлении высеивались MRSA из носа, в дальнейшем развивались инфекции, вызванные соответствующим возбудителем во время пребывания в госпитале, в то время как у пациентов, колонизированных MSSA, инфекции развились лишь в 1,5% случаев и в 2% – среди неколонизированных пациентов [102]. Поэтому колонизация MRSA, имеющаяся при поступлении в стационар, значительно увеличивает риск последующей инфекции, вызванной *S. aureus*, по сравнению с колонизацией, вызванной MSSA. Также имеются данные о том, что при инфекциях, вызванных MRSA, уровень заболеваемости и летальности выше, чем при MSSA [103, 104]. Это может относиться к повышенному риску начальной терапии, не активной в отношении MRSA. При бактериемии, вызванной MRSA, уровень летальности значительно выше, чем при MSSA (ОШ 1,93, 95% ДИ 1,54–2,42,  $p < 0,001$ ) [103, 104]. Высокая летальность при инфекциях, вызванных MRSA, может быть также связана с более длительным пребыванием таких пациентов в стационаре [103, 105]. Значимых взаимосвязей с другими исходами заболеваемости не выявлено [106].

Таким образом, носительство HA-MRSA связано с повышенным риском развития инфекции и летальности. Таких данных для CA-MRSA нет. Данных о применении терапии в целях деколонизации *S. aureus* при внебольничных ИКМТ, вызванных MSSA или CA-MRSA, на сегодняшний день нет.

#### Рекомендация 26

- Пациентам с ИКМТ, вызванными HA-MRSA, должны быть даны стандартные рекомендации по инфекционному контролю. Они должны включать необходимость деконтаминации рук при проведении перевязок и избегания передачи инфекции посредством, например, общих бритв, контактных видов спорта и т.д.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Резюме рекомендаций по лечению инфекций, вызванных MRSA во внебольничных условиях

#### А. Пациенты с ИКМТ

а) Следовать локально принятым рекомендациям по лечению ИКМТ, например применять флулоксациллин или клиндамицин при неосложненных ИКМТ без системных проявлений инфекции. При фебрильной лихорадке, тяжелом общем состоянии или при наличии признаков интоксикации рассмотреть вопрос о госпитализации.

б) Если имеется гнойный экссудат, необходимо произвести взятие материала для микробиологического исследования (до начала антибиотикотерапии).

в) Если есть подозрение на MRSA из-за предыдущей колонизации/выделения MRSA, хирургического вмешательства или госпитализации/обращения за медицинской помощью в медучреждение, необходимо взять образец для микробиологического исследования (до начала антибиотикотерапии).

г) При необходимости системной антибиотикотерапии в случае выделения MRSA (или обоснованного подозрения на наличие MRSA) рекомендуется применять:

- рифампицин<sup>1</sup> (по 300 мг 2 раза в сутки внутрь) + фузидиевая кислота (по 500 мг 3 раза в сутки внутрь) или доксициклин (по 100 мг 2 раза в сутки внутрь) в течение 5–7 дней;

- рифампицин (по 300 мг 2 раза в сутки внутрь) + триметоприм (по 200 мг 2 раза в сутки внутрь) в течение 5–7 дней\* (в РФ вместо триметоприма целесообразно применение ко-тримоксазола);

- линезолид<sup>2</sup> (по 600 мг 2 раза в сутки внутрь) после обсуждения с микробиологом или инфекционистом (в РФ – с клиническим фармакологом).

*Примечание:* Если предполагается, что инфекция может быть вызвана стрептококками группы А, пероральная терапия должна включать препараты, активные в отношении данного микроорганизма ( $\beta$ -лактамы или клиндамицин). Тетрациклины и триметоприм, хотя они и активны в отношении MRSA, в данном случае не рекомендуются.

<sup>1</sup> При использовании рифампицина следует учитывать высокую вероятность лекарственных взаимодействий, в т.ч. с варфарином, метадонном, гормональными контрацептивами, теофиллином и т.д.

<sup>2</sup> Линезолид является дорогостоящей альтернативой и может быть не доступен во внебольничных аптеках.

## **В. Тяжелые инфекции и инфекции глубоких мягких тканей**

Рабочая группа рекомендует проводить терапию тяжелых и глубоких инфекций, вызванных MRSA, в условиях стационара. К ним относятся также предполагаемая бактериемия и стафилококковая пневмония. За более подробной информацией следует обращаться к рекомендациям по терапии MRSA-инфекцией [9].

### **В1. При пневмонии, вызванной MRSA PVL (+/-):**

- линезолид (по 600 мг в/в каждые 12 ч) + клиндамицин (по 1,2–1,8 г в/в каждые 8 ч) +(-) рифампицин (по 600 мг в/в каждые 12 ч).

### **В2. Для других глубоких инфекций, вызванных MRSA, таких как бактериемия, остеомиелит, абсцессы, эндокардит, и включая эти же инфекции, вызванные PVL-продуцирующими CA-MRSA:**

- **терапия 1-й линии:** либо тейкопланин (по 400–800 мг в/в каждые 24 ч (последовательная нагрузка), либо ванкомицин (по 15–20 мг/кг в/в 2 раза в сутки) + один из следующих препаратов: гентамицин (5–7 г/кг в/в 1 раз в сутки), рифампицин (по 300 мг 2 раза в сутки внутрь) или фузидиевая кислота (по 500 мг 3 раза в сутки внутрь);

- **терапия 2-й линии:** линезолид (по 600 мг в/в или внутрь 2 раза в сутки);

- **альтернативная терапия:**

- даптомицин (4 мг/кг в/в 1 раз в сутки).

*Примечания:*

а) необходима повторная оценка состояния пациента после госпитализации;

б) инфекции костей и суставов обычно требуют более длительного курса терапии;

в) нужен мониторинг сывороточных концентраций ванкомицина/тейкопланина и гентамицина (например, подобрать дозы для достижения остаточной концентрации в сыворотке крови тейкопланина – 10–20 мг/л и ванкомицина – 10–15 мг/л).

### **С. MRSA в моче**

Несмотря на то что пока такие случаи не разобраны в тексте данных рекомендаций, они могут представлять собой клиническую проблему.

Антибиотики вряд ли будут эффективны при наличии мочевого катетера. Нет четких доказательств того, что в целях предотвращения катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей при проведении соответствующей антибактериальной профилактики необходима смена катетера [107].

Инфекция нижних отделов мочевых путей, вызванная MRSA, с системными симптомами и наличием лейкоцитоза вероятно требует назначения системной антибактериальной терапии. Для пациентов с нормальной функцией почек (за исключением детей) рекомендуется доксициклин (по 100 мг дважды в день) или тетрациклин (по 250–500 мг каждые 6 ч), а также триметоприм (по 200 мг каждые 12 ч) или нитрофурантоин (по 50–100 мг 4 раза в сутки в течение 5–7 дней) в качестве альтернативы.

## **Литература**

Список литературы приведен в электронной версии статьи на сайте журнала.