

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения России**

Кафедра факультетской терапии
Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Никулина С.Ю.

Проверил: д.м.н., доцент Черкашина И.И.

Реферат на тему:

«Особенности лечения инфекций, вызванных MRSA(+) Staphylococcus aureus»

Выполнила:
ординатор 1 года обучения
кафедры факультетской терапии
специальности 31.08.49 Терапия
Авдоница В.А.

Красноярск, 2022

Введение

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. Наиболее важный с клинической точки зрения принцип предусматривает подразделение пневмонии на внебольничную и нозокомиальную (НП).

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония (НП) — пневмония, развивающаяся через 48 ч и более после госпитализации в стационар. Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Американского общества по инфекционным заболеваниям и Российским национальным рекомендациям, принято выделять раннюю НП, возникающую в течение первых 4 дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители, чувствительные к традиционно используемым антибактериальным препаратам, и позднюю НП, развивающуюся не ранее пятого дня госпитализации, которая характеризуется высоким риском инфицирования полирезистентными бактериями и менее благоприятным прогнозом. НП может вызываться различными возбудителями и иметь полимикробный характер. Наиболее часто НП вызывают аэробные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. Pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. Достаточно часто при НП выделяют грамположительные бактерии, включая метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA).

В стационарах Российской Федерации с конца 90-х годов XX века наблюдается рост инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами *S. aureus*, что приводит к низкой эффективности антимикробных препаратов и ухудшению качества оказания медицинской помощи. Метициллинрезистентный *S. aureus* вызывает широкий спектр заболеваний: от легкой и средней степени тяжести поражений кожных покровов до угрожающих жизни пневмонии, эмпиемы, инфекций мочевыводящих путей, сепсиса, синдрома токсического шока.

Патогенез нозокомиальной пневмонии

Возникновение инфекционного процесса в легких в период госпитализации следует рассматривать как результат нарушения баланса между факторами противоинфекционной защиты и факторами, связанными с основным заболеванием или лечением, способствующими попаданию в дыхательные пути значительного количества потенциально патогенных микроорганизмов. Таким образом, обязательным условием

развития НП является преодоление механизмов антимикробной защиты, включающих кашель, мукоцилиарный клиренс, местный иммунитет и др.

Причины, обуславливающие при прочих равных условиях развитие ТВП, окончательно не ясны. Это может быть связано как с возбудителем, так и с особенностями пациента. Со стороны микроорганизма ключевое значение имеет наличие определенных факторов вирулентности, например, продукция лейкоцидина Пантона-Валентина у CA-MRSA и механизмов защиты от действия иммунной системы (например, полисахаридная капсула *S. pneumoniae*, затрудняющая фагоцитоз).

Высокая распространенность нозокомиальных инфекций, в том числе пневмонии, в ОРИТ связана с оказанием в них медицинской помощи наиболее тяжелым пациентам, имеющим выраженные, часто декомпенсированные, расстройства гомеостаза и низкий антиинфекционный потенциал.

Антибиотикорезистентность возбудителей

С точки зрения выбора режимов эмпирической АБТ при ВП наибольшее клиническое значение представляет локальный мониторинг антибиотикорезистентности (АБР). Проблемой, способной оказать существенное влияние на стратегию эмпирической АБТ ТВП, является распространение внебольничных метициллинорезистентных *S. aureus* (CA-MRSA), отличающихся высокой вирулентностью вследствие продукции лейкоцидина Пантона-Валентина. Инфицирование CA-MRSA часто встречается у молодых ранее здоровых лиц, характеризуется развитием тяжелой некротизирующей пневмонии, серьезных осложнений (пневмоторакс, абсцессы, эмпиема плевры, лейкопения и др.) и высокой летальностью. CA-MRSA устойчивы к большинству бета-лактамов АБП: пенициллинам и другим бета-лактамам АБП, но обычно сохраняют чувствительность к другим классам АБП системного действия (линкозамиды, фторхинолоны, котримоксазол). В РФ описаны случаи носительства и развития пневмоний у детей, вызванных CA-MRSA. Однако, масштаб проблемы, в том числе актуальность данного возбудителя для взрослых с ВП на данный момент окончательно не определена. В целом для РФ характерно распространение во внебольничных условиях не CA-MRSA, а типичных нозокомиальных штаммов MRSA.

Факторами риска инфицирования MRSA являются колонизация или инфекция, вызванная данным возбудителем в анамнезе, недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного

катетера, диализ, предшествующая АБТ. Факторы риска инфицирования CA-MRSA могут отличаться. К ним, например, также относятся работа или проживание в организованном коллективе (казармы для военнослужащих, места временного размещения беженцев и др.), ВИЧ-инфекция, занятие контактными видами спорта, отсутствие водопровода в доме, использование в/в наркотиков).

Большое значение имеет определение штамма *S. Aureus* в зависимости от его чувствительности к метициллину (MSSA vs MRSA), что стало возможным при использовании ПЦР для исследования БАЛ. Также ПЦР-исследование используется для идентификации PVL-*S. aureus*, наиболее вирулентного штамма MRSA, продуцирующего лейкоцидин— цитотоксин, повреждающий лейкоциты, образуя поры в их клеточной мембране.

Лечение нозокомиальных пневмоний

При ранних НП у пациентов, ранее не получавших антибактериальной терапии/профилактики и не имеющих факторов риска резистентных возбудителей, этиологическая структура заболевания близка к внебольничным пневмониям; при этом полирезистентные возбудители маловероятны. Поэтому у таких пациентов оправданно назначение антибактериальных препаратов без антисинегнойной или антиMRSA активности: ингибиторозащищенных аминопенициллинов (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), антистрептококковых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин) или карбапенема без антисинегнойной активности (эртапенем).

Этиологическая структура поздней НП (а также пневмонии у больных, получавших ранее антибактериальные препараты с лечебной или профилактической целью или имеющих другие факторы риска устойчивых микроорганизмов) и чувствительность ее возбудителей менее предсказуемы.

**Эмпирическая антибактериальная терапия
поздней (≥ 5 дней) НП любой степени тяжести или НП
у пациентов с факторами риска инфицирования
полирезистентными возбудителями**

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты ¹
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+) ² <i>Acinetobacter spp.</i> ³ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA ⁴	Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем) или ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперацillin/тазобактам) плюс (при наличии факторов риска MRSA) линезолид ванкомицин или телаванцин

Пациентам с ТВП и факторами риска инфицирования MRSA в случае назначения амоксициллина+клавулановой кислоты, ампициллина+сульбактама, цефотаксима или цефтриаксона дополнительно к стандартной АБТ рекомендуется назначение линезолида или ванкомицина, либо комбинация цефтаролина фосамила с макролидом или РХ.

Рекомендованный режим:

1. Амоксициллин+клавулановая кислота или ампициллин+сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон

+ азитромицин или кларитромицин

+ линезолид или ванкомицин

2. Цефтаролина фосамил + азитромицин или кларитромицин

Альтернативный режим:

1. Амоксициллин+клавулановая кислота или ампициллин+сульбактам или цефотаксим или

цефтриаксон

+ моксифлоксацин или левофлоксацин

+ линезолид или ванкомицин

2. Цефтаролина фосамил

+ моксифлоксацин или левофлоксацин.

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение интоксикации и температуры тела, отсутствие дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, то лечение следует признать неэффективным, а антибактериальный препарат надо заменить. Сохраняющаяся инфильтрация при контрольной рентгенографии не может служить показанием к продолжению антибиотикотерапии. Вместе с тем при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике пневмонии необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как рак лёгкого, туберкулёз, застойная сердечная недостаточность и др.

При эффективной антибактериальной терапии НП, ее длительность может быть сокращена до 7–8 дней за исключением инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, а также *S. aureus* с бактериемией.

Наиболее существенным преимуществом цефтаролина фосамила (цефалоспорин из группы антиMRSA цефемов) является высокая активность в отношении *S. pneumoniae*, в т.ч. изолятов, резистентных к амоксициллину, цефтриаксону, макролидам и фторхинолонам, а также действие на MRSA.

Ванкомицин характеризуется высокой активностью в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, в первую очередь MRSA и *S. pneumoniae*. Препарат может назначаться пациентам с предполагаемым или подтвержденным инфицированием MRSA, а также использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, вызванной полирезистентными *S. pneumoniae*. Следует отметить, что ванкомицин отличается вариабельная фармакокинетика, его применение должно сопровождаться проведением терапевтического лекарственного мониторинга; в случае инфицирования изолятами *S. aureus* с МПК >1,5 мкг/мл возрастает риск клинической неудачи при стандартном режиме дозирования.

Основное клиническое значение линезолида при ВП, как и ванкомицина, связано с высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* (в т.ч. ППП) и MRSA. Наряду с ванкомицином линезолид может использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, включая случаи инфицирования ППП, а также назначаться пациентам с MRSA-инфекцией. Преимуществами линезолида в случае инфицирования MRSA по сравнению с ванкомицином является меньший риск нефротоксического эффекта, более

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение интоксикации и температуры тела, отсутствие дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, то лечение следует признать неэффективным, а антибактериальный препарат надо заменить. Сохраняющаяся инфильтрация при контрольной рентгенографии не может служить показанием к продолжению антибиотикотерапии. Вместе с тем при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике пневмонии необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как рак лёгкого, туберкулёз, застойная сердечная недостаточность и др.

При эффективной антибактериальной терапии НП, ее длительность может быть сокращена до 7–8 дней за исключением инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, а также *S. aureus* с бактериемией.

Наиболее существенным преимуществом цефтаролина фосамила (цефалоспорин из группы антиMRSA цефемов) является высокая активность в отношении *S. pneumoniae*, в т.ч. изолятов, резистентных к амоксициллину, цефтриаксону, макролидам и фторхинолонам, а также действие на MRSA.

Ванкомицин характеризуется высокой активностью в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, в первую очередь MRSA и *S. pneumoniae*. Препарат может назначаться пациентам с предполагаемым или подтвержденным инфицированием MRSA, а также использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, вызванной полирезистентными *S. pneumoniae*. Следует отметить, что ванкомицин отличается вариабельная фармакокинетика, его применение должно сопровождаться проведением терапевтического лекарственного мониторинга; в случае инфицирования изолятами *S. aureus* с МПК >1,5 мкг/мл возрастает риск клинической неудачи при стандартном режиме дозирования.

Основное клиническое значение линезолида при ВП, как и ванкомицина, связано с высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* (в т.ч. ППП) и MRSA. Наряду с ванкомицином линезолид может использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, включая случаи инфицирования ППП, а также назначаться пациентам с MRSA-инфекцией. Преимуществами линезолида в случае инфицирования MRSA по сравнению с ванкомицином является меньший риск нефротоксического эффекта, более

предсказуемая фармакокинетика, а также наличие пероральной ЛФ с высокой биодоступностью, что позволяет использовать препарат в режиме ступенчатой терапии.

Респираторная поддержка в различных режимах является методом временного протезирования функции внешнего дыхания, обеспечивает поддержание газообмена в легких, снижает работу дыхания и предоставляет время для восстановления функций легких. Показания для начала респираторной поддержки:

1. Абсолютные (только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ): апноэ, кома, остановка кровообращения.

2. Относительные: нарушения сознания (возбуждение, делирий, оглушение, сопор, кома) — только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ; нарушение глоточных рефлексов, кашлевого толчка, парез голосовых связок (только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ); сохраняющаяся гипоксемия (PaO_2 ниже 60 мм рт. ст. или SpO_2 менее 90%); сохраняющаяся (или появившаяся) гиперкапния; участие вспомогательных дыхательных мышц; частота дыхания более 35 в минуту; шок, нестабильная гемодинамика (только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ).

Список литературы

1. Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации. 2021. - 126 с.
2. Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2014. – 50 с.
3. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда; ред. к.м.н., доцент Д.Н. Проценко, к.м.н., доцент Б.З. Белоцерковский. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. — 176 с.
4. Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации)/ Под. ред. акад. РАМН, проф. А.Г. Чучалин, член-корр. РАМН, проф. Б.Р. Гельфанд. 2009. – 43 с.