

Коагулазонегативные стафилококки как факторы развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с отягощенным коморбидным фоном

В.В. Малеев[✉], Е.Н. Лазарева, Ж.Б. Понежева, Ю.В. Кузнецова

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Начиная с эпохи широкого внедрения антибиотиков в сферу деятельности человека проблема антимикробной резистентности становится все более актуальной. В последнее время в ее прогрессирование определенный вклад вносят коагулазонегативные стафилококки (CoNS), которые являются представителями условно-патогенных микроорганизмов микробиома кожных покровов и слизистых оболочек здоровых людей. Длительное время они не представляли угрозы для пациентов, но в последние десятилетия среди микроорганизмов их высевают у более чем 2/3 больных с послеоперационными медиастинитами, катетер-ассоциированными инфекциями, а также из ран сосудов шеи и паховой области, отделяемого лож кардиостимуляторов. В данной работе на клинических примерах раскрыта значимость CoNS в формировании синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с отягощенным коморбидным фоном (сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертония 3-й степени). В ходе обследования больных показано, что дефекты кожных покровов являются очагами персистирующей бактериемии представителей группы CoNS, которые могут быть причиной развития системного воспалительного инфекционного ответа с формированием резистентных штаммов условно-патогенной флоры микробиома кожных покровов и слизистых оболочек. Показано, что для определения тактики антибактериальной терапии необходимы бактериологическое исследование всех выявленных очагов инфекции у пациентов, скрининг возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, особенно у лиц из группы риска. Это позволит повысить эффективность антибактериальной терапии и уменьшить возможность формирования резистентных штаммов возбудителей.

Ключевые слова: коагулазонегативные стафилококки, антимикробная резистентность, персистирующая бактериемия

Для цитирования: Малеев В.В., Лазарева Е.Н., Понежева Ж.Б., Кузнецова Ю.В. Коагулазонегативные стафилококки как факторы развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с отягощенным коморбидным фоном. Терапевтический архив. 2024;96(11):1021–1027. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202994

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

Coagulase-negative staphylococci as a significant fact of generalization of infection in persons with a burdened comorbid background

Viktor V. Maleev[✉], Elena N. Lazareva, Zhanna B. Ponezheva, Yulia V. Kuznetsova

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Since the era of the widespread introduction of antibiotics into the human sphere of activity, the problem of antimicrobial resistance has become an urgent and very important topic around the world. Recently, coagulase-negative staphylococci (CoNS), which are representatives of opportunistic microorganisms of the microbiome of the skin and mucous membranes of healthy people, have made a certain contribution to its progression. For a long time, they did not pose a threat to patients, but in recent decades among microorganisms they have been seeded in more than two-thirds of patients with postoperative mediastinitis, catheter-associated infections, as well as from wounds of the neck vessels and the inguinal region separated by pacemaker beds. This paper discloses, using clinical examples, the significance of CoNS in the formation of systemic inflammatory response syndrome in patients with a burdened comorbid background (type II diabetes mellitus, grade 3 arterial hypertension). During the examination of patients, it was shown that skin defects are foci of persistent bacteremia of representatives of the CoNS group, which can cause the development of a systemic inflammatory infectious response with the formation of resistant strains of the opportunistic flora of the microbiome of the skin and mucous membranes. It has been shown that to determine the tactics of antibacterial therapy, a bacteriological study of all detected foci of infection in patients, screening of pathogens and their sensitivity to antibiotics, and especially in persons at risk, is necessary. This will increase the effectiveness of antibacterial therapy and reduce the possibility of forming resistant strains of pathogens.

Keywords: coagulase-negative staphylococci, antimicrobial resistance, persistent bacteremia

For citation: Maleev VV, Lazareva EN, Ponezheva ZhB, Kuznetsova YuV. Coagulase-negative staphylococci as a significant fact of generalization of infection in persons with a burdened comorbid background. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1021–1027. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202994

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе. E-mail: maleyev@pccr.ru

Лазарева Елена Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клин. отд.

Понежева Жанна Бетовна – д-р мед. наук, зав. клин. отд. инфекционной патологии

Кузнецова Юлия Васильевна – ординатор клин. отд.

[✉]Viktor V. Maleev. E-mail: maleyev@pccr.ru; ORCID: 0000-0001-5748-178X

Elena N. Lazareva. ORCID: 0000-0002-6081-1740

Zhanna B. Ponezheva. ORCID: 0000-0002-6539-4878

Yulia V. Kuznetsova. ORCID: 0009-0007-5629-3972

Введение

Современная медицина за последние годы достигла значительных успехов в увеличении продолжительности жизни, сокращении детской смертности, а также в трансплантации тканей и органов на основе внедрения инновационных технологий, но вместе с тем мир столкнулся с прогрессирующим устойчивостью к противомикробным препаратам. Начиная с эпохи широкого их внедрения в сферу деятельности человека проблема антимикробной резистентности (АМР) приобрела мировые масштабы, а финансовый ущерб, связанный с АМР, более значим для мировой экономики, чем глобальный экономический кризис [1–3]. В настоящее время среди факторов, способствующих прогрессированию АМР, выделяют нерациональное и чрезмерное использование антимикробных препаратов в животноводстве, растениеводстве, пищевой промышленности, повышенное потребление антибиотиков населением, особенно в социально развитых странах, а также недостаточную укомплектованность подразделений практического здравоохранения и ветеринарии как кадровым составом, так и оборудованием диагностики устойчивых микроорганизмов к лекарственным препаратам [4].

В настоящее время коагулазонегативные стафилококки (CoNS) заслуживают повышенного внимания в системе здравоохранения многих стран. Данная группа объединяет *Staphylococcus epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. warneri*, *S. xylosum*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. simulans*, *S. sciuri*, *S. cohnii*, *S. lentus*, *S. chromogenes*, *S. pettenkoferi*. Они являются представителями условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) микробиома кожных покровов и слизистых оболочек здоровых людей и длительное время не представляли угрозы для пациентов. Их определяли как гетерогенную группу стафилококков в случаях клинической необходимости дифференциальной диагностики с золотистым стафилококком, который известен как высокопатогенный фактор синдрома системного воспаления [5].

Однако в настоящее время во многих научных публикациях уделяется большое внимание CoNS как этиологическому фактору при осложнениях в области хирургических вмешательств, среди которых доминируют *S. epidermidis*. По данным ряда исследователей, у пациентов с послеоперационными медиастинитами, катетер-ассоциированными инфекциями, из ран сосудов шеи и паховой области, из отделяемого ложа кардиостимуляторов среди микроорганизмов более чем в 68% случаев высевают *S. epidermidis* с обнаружением конкурентных взаимоотношений между *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis* за счет выделения аутоиндукторов, блокирующих токсинообразование у золотистого стафилококка [6]. В результате в настоящее время определена значимая проблема CoNS, связанная с их персистенцией в организме и формированием септических осложнений. Стафилококки этой группы обладают более низким потенциалом патогенности в сравнении с *S. aureus*. Однако за счет продуцирования различных внеклеточных ферментов, среди которых протеазы, эластазы, эстеразы, липазы и фосфолипазы, а также токсинов (гемолизины, энтеротоксины, эксфолиативные токсины и токсин синдрома токсического шока-1) они способны активно адгезироваться, вторгаться и персистировать в близлежащие ткани, а в дальнейшем и в кровь [7]. В результате формируется персистирующая бактериемия (ПБ), регистрация которой варьирует от 25 до 45% в мире. По данным литературы, CoNS могут выступать как этиологический фактор эндогенных инфекций у лиц с ослабленным иммунитетом и отягощенным коморбидным фоном при повреждении кожно-слизистого

барьера. Как правило, болезнь характеризуется длительным, затяжным течением с частыми рецидивами лихорадки, нестабильностью лабораторных показателей воспалительного ответа, выявлением новых очагов инфекции [5, 7].

Sh. Kitaya и соавт. (2023 г.) у лиц с ПБ CoNS в сравнении с ПБ *S. aureus* регистрировали более выраженную иммуносупрессию, нейтропению, а также определили прямую связь бактериемии с введением внутрисосудистых устройств и установкой сосудистых катетеров. Частота переводов и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии оказались значительно выше в группе пациентов с ПБ CoNS, что увеличивало финансовые затраты на лечение этих больных [8].

Критическим свойством CoNS является их возможность колонизировать раневые поверхности с образованием биопленок [9, 10]. На примере *S. epidermidis* доказано, что изоляты CoNS различны в устойчивости к антибиотикам по гену *SCCmec*, в образовании биопленки по локусу *ica*, по метаболизму катаболического мобильного элемента аргинина ACME и наличию элементов последовательности вставки IS [10, 11]. В результате во всем мире неуклонно растет устойчивость среди CoNS к метициллину, приближаясь к 50% барьеру. А такие возбудители, как *S. hominis* и *S. haemolyticus*, обладают высокой резистентностью практически ко всем антимикробным препаратам, кроме представителей линкозамидов [6].

Принимая во внимание изложенное, на примере клинических случаев хотелось бы обратить внимание клиницистов на значение CoNS как этиологического фактора в развитии синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с отягощенным коморбидным фоном.

Клинический случай 1

Пациент А. 64 лет бригадой скорой медицинской помощи (СМП) доставлен в многопрофильный стационар Центрального округа РФ с обострением трофической язвы в области левого голеностопного сустава, в тяжелом состоянии с резко выраженной гипотонией, что явилось основанием его госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, минуя приемный покой.

Анамнез заболевания. За 4 дня до госпитализации пациент обратил внимание на мацерацию и гиперемию кожных покровов на наружной поверхности в области левого голеностопного сустава. На следующий день у него повысилась температура тела до 38°C, которая сохранялась в течение 3 сут. Он самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты. Самочувствие не улучшалось, что вынудило его обратиться к врачу СМП. Во время осмотра у пациента возникло психомоторное возбуждение со снижением артериального давления (АД) до 80/50 мм рт. ст., повышение температуры тела до 39°C, что послужило поводом к госпитализации.

Анамнез жизни. На протяжении последних 10 лет больной у себя регистрировал частые подъемы АД и повышение уровня сахара в крови. К врачам не обращался, самостоятельно принимал Небилет 4 мг и лизиноприл 5 мг/сут. За последние 3 года дважды имел перелом левой лучевой кости в одном и том же месте.

На момент поступления. Состояние больного являлось тяжелым, обусловленным развитием водно-электролитных и метаболических нарушений, выраженностью интоксикационного синдрома, но при этом отмечались ясное сознание, отсутствие менингеальных знаков без очаговой симптоматики. В то же время у него регистрировали гипотонию до АД 80/50 мм рт. ст.

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей и эффективности АБТ больного А. 64 лет
Table 1. Dynamics of clinical and laboratory parameters and effectiveness of antibacterial therapy in patient A. 64 years old

Показатели	Референсные значения	День болезни					
		4	7	11	16	18	27
Температура тела, °С	39°	*					
	38°		*	*	*	*	
	37°				*	*	
	36°						*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	4–9	29	18,1	16,4	14,3	12	8,9
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	150–400	240	259	371	383	329	224
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,2–3,8	0,1	0,4	0,7	1	1,2	2,5
ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу	1,4	240	64	52	6,4	6,86	1,28
ИСТЛ	120	2400	647,5	371	319,2	360	145
Бактериологические посевы	Кровь	Забор		MSSA	Забор	<i>S. hominis</i> MRSE	Отр.
	Мокрота			Забор	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Забор	Отр.
Цефтриаксон (суточная доза – 2,0 г)		+	+	Отменен			
Ванкомицин (суточная доза – 2,0 г)				+	Отменен		
Полимиксин (суточная доза – 200 мг)					+	+	Отменен
Дорипенем (суточная доза – 1,5 г)					+	Отменен	
Линезолид (суточная доза – 1200 мг)						+	Отменен

Примечание. Отр. – отрицательный.

при частоте сердечных сокращений 82 уд/мин, одышку с частотой дыхательных движений 26 в минуту при сатурации до 98% на фоне гипертермии до 38,0°C. В области левого голеностопного сустава по наружной поверхности выявлен дефект кожных покровов в виде язвы размерами 2×1,5 см с приподнятыми краями, сухим дном и эритемой вокруг нее. В общем анализе крови наблюдали лейкоцитоз (29,0×10⁹/л), лимфопению (0,1×10⁹/л) и палочкоядерный сдвиг до 12%, а также метаболический ацидоз с высокой концентрацией глюкозы в крови (24,8 ммоль/л), повышение С-реактивного белка (СРБ) до 190 мг/л и прокальцитонина (ПК) свыше 10,00 нг/мл. Высокие значения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса соотношения тромбоцитов к лимфоцитам (ИСТЛ) указывали на прогрессирование синдрома системного воспалительного ответа (табл. 1).

После забора крови на бактериологические исследования (4-й день болезни) больному в качестве стартовой антибактериальной терапии (АБТ) внутривенно-капельным введением назначен цефтриаксон в суточной дозе 4,0 г. Проводили инфузионную терапию для коррекции метаболических нарушений.

На 7-й день болезни состояние больного стабилизировали, и он переведен из отделения реанимации и интенсивной терапии в хирургическое. С учетом снижения степени фебрильной лихорадки, уменьшения лейкоцитоза до 18,1×10⁹/л и значений ЛИИ и ИСТЛ в 3 раза пациенту продолжили АБТ цефтриаксоном до результатов бактериологического исследования крови. Однако среди лабораторных показателей в крови сохранялись высокие значения СРБ до 137,2 мг/л и наметилась тенденция к развитию

анемии (гемоглобин – 90 г/л), гипопроотеинемии и альбуминемии (общий белок – 50,5 г/л, альбумин – 24,2 г/л), а также отмечали отрицательную динамику локального статуса: увеличение объема гиперемии, отека подкожной клетчатки с неприятным запахом из раны при «сухом» дне.

На 11-й день болезни получен результат бактериологического исследования крови с высеваем метициллинчувствительного *S. aureus* (MSSA), а также регистрировали сохранение фебрильной лихорадки, увеличение отека голеностопного сустава с тенденцией к распространению на голень и площади гиперемии вокруг язвы в 2 раза, зловонный запах и сукровичное отделяемое из раны. Динамика лабораторных показателей свидетельствовала о сохранении анемии, лейкоцитоза, гипергликемии (13 ммоль/л) и высоких значений СРБ (144 мг/л). Учитывая появление влажной мокроты, пациенту провели компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), где подтвердили наличие очага инфильтрации в нижней доле правого легкого. На основании отсутствия положительной клинико-лабораторной динамики и результатов бактериологического исследования крови проведена смена цефтриаксона на ванкомицин в суточной дозе 2,0 г внутривенно капельным введением и осуществлен забор на бактериологическое исследование только мокроты.

На 16-й день болезни у пациента лихорадка снизилась до субфебрильных значений, однако периодически отмечались вечерние подъемы температуры тела до 38°C. Несмотря на некоторое снижение числа лейкоцитов и активности СРБ в 1,5 раза от предыдущих значений, в крови сохранялись анемия, гипоальбуминемия и отсутствовала положительная динамика локального статуса. На данный

момент из мокроты высеян полирезистентный штамм *A. baumannii* с чувствительностью только к полимиксину, что и явилось основанием для смены АБТ на полимиксин в суточной дозе 200 мг в сочетании с дорипенемом в суточной дозе 1000 мг внутривенным капельным введением с учетом результатов предыдущего посева. Также у больного проведен контрольный забор крови на стерильность.

До 18-го дня болезни у больного сохранялась медленная тенденция к уменьшению лейкоцитоза и активности СРБ, но при этом ЛИИ и ИСТЛ значимо не изменились, а также присутствовали анемия, гипоальбуминемия и прежний локальный статус. Из крови выделен MRSA *S. hominis*, чувствительный к ванкомицину, линезолиду и резистентный к ципрофлоксацину, оксациллину, меропенему, что послужило причиной замены дорипенема на линезолид по 1200 мг/сут. Выделение из крови MSSA, а в дальнейшем MRSA *S. hominis* дает основание предполагать, что у данного больного сформировалась ПБ, и не исключено, что первичным очагом ее являлась рана.

На фоне проводимой схемы АБТ (полмиксин + линезолид) у больного наметилась положительная динамика в течение первых 24 ч: температура тела снизилась до нормальных значений, значительно регрессировали боли, отек и гиперемия в области голеностопного сустава с восстановлением движения, а также значительно уменьшился зловонный запах и отделяемое из раны. На 3-и сутки от начала данной АБТ наметилась тенденция к активной репарации язвы.

К 25-му дню болезни регистрировали восстановление лабораторных показателей до нормальных значений, полный регресс воспалительной реакции и прогрессирование репаративных процессов в области раны. Пациент выписан на амбулаторный этап реабилитации по месту жительства. Данный пример иллюстрирует значимость обязательного проведения бактериологического исследования с определением чувствительности к антибиотикам выделенных возбудителей из всех очагов инфекционного процесса, выявленных при поступлении больного, и особенно у лиц с отягощенным коморбидным фоном. При этом патологические изменения целостности кожно-слизистого барьера необходимо рассматривать как источник инфекции ввиду того, что УПМ микробиома могут выступать как ведущий этиологический фактор инфекционного процесса, приобретающего затяжной характер.

Клинический случай 2

Пациентка П. 84 лет доставлена в стационар с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, сильные боли в нижней трети правой голени, одышку, влажный кашель.

Анамнез заболевания. Начало болезни пациентка связывает с укусом домашней кошки в нижней трети правой голени, а через сутки у нее повысилась температура тела до 39°C, усилились боли в области укуса, выраженная болезненность в ноге при движении. Обратилась к врачу СМП и после осмотра госпитализирована в инфекционное отделение многопрофильной клинической больницы Центрального округа РФ.

Анамнез жизни. Больная состоит на диспансерном учете с 2014 г. у эндокринолога с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), но при этом не соблюдает диету и регулярность приема гипогликемических препаратов (назначен гликлазид). В течение 30 лет наблюдается у участкового терапевта по поводу гипертонической болезни (ГБ) 2-й степени, риск ЗСНО, хронического панкреатита, ожирения

2-й степени (индекс массы тела – 37). Регулярно принимает Конкор 5 мг/сут. В 2010 г. проведена холецистэктомия.

На момент поступления. Состояние больной – средней степени тяжести, обусловленное интоксикационным синдромом, астенией при ясном сознании и отсутствии менингеальных знаков. Помимо этого при осмотре отмечали учащение частоты дыхательных движений до 24 в минуту, незначительное снижение сатурации до 95% и сильные боли в области раны с ограничением физической активности. Локально в нижней трети правой голени регистрировали рану размерами 3×1,5 см с приподнятыми краями и геморрагической корочкой без отделяемого, эритему и отек подкожно-жировой клетчатки на 2/3 голени. Патологические изменения в области раны расценены как проявление трофической язвы на фоне СД 2. В лабораторных анализах прослеживался лейкоцитоз до $30,1 \times 10^9/\text{л}$ с повышением активности СРБ до 247 мг/л и увеличением ПК до 10 нг/л, а также гипергликемия до 17 ммоль/л. Результаты КТ ОГК указывали на ретикулярные изменения с мелкоочаговой локальной диссеминацией S до 30 мм в С₁₋₁₁ верхней доли левого легкого и С₁₁ верхней доли правого легкого. Высокие ЛИИ и ИСТЛ свидетельствовали о формировании острого воспалительного процесса (табл. 2). Учитывая острое начало болезни и результаты лабораторно-инструментального обследования, больной поставлен клинический диагноз: синдром системного воспалительного ответа с осложнением: внебольничная двусторонняя верхнедолевая пневмония, дыхательная недостаточность 1-й степени, протекающая на фоне ГБ 2-й степени, риск ЗСНО, СД 2, хронический панкреатит. После проведения забора крови, мочи и мазка с поверхности раны на бактериологические исследования пациентке назначена АБТ цефотаксимом в суточной дозе 4 г.

На фоне проводимой АБТ на 7-й день болезни состояние больной оставалось по-прежнему средней тяжести, лихорадка снизилась до субфебрильных значений с вечерними подъемами до 38°C, сохранялись астения, гиподинамия, одышка при сатурации 95–96%. В области раны отмечали отрицательную динамику в виде усиления болезненности зоны повреждения при пальпации, увеличения площади гиперемии, появления серозного отделяемого из раны. Однако в общем анализе крови число лейкоцитов снизилось в 2 раза, также регистрировали уменьшение активности СРБ более чем в 3 раза и уровня ПК до 3 нг/л, но при этом гипергликемия сохранялась около 12,9 ммоль/л. Контрольные КТ ОГК показали отрицательную динамику в виде увеличения очагов диссеминации в правом легком. На основании динамики клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также результатов бактериологического исследования с высевом *S. aureus* $\times 10^5$ MSSA из крови, а из раны – *S. epidermidis* $\times 10^4$ без определения чувствительности к антибиотикам больной проведена смена АБТ на меропенем в суточной дозе 3,0 г внутривенным капельным введением и повторно взяты контрольные пробы крови и отделяемого из раны для бактериологического исследования.

До 12-го дня болезни у пациентки сохранялись: лихорадка в пределах субфебрильных значений, лейкоцитоз и пойкилоцитоз, превышение значений ЛИИ и ИСТЛ, гипергликемия до 10 ммоль/л, но при этом наблюдали незначительное снижение активности СРБ до 58 мг/л. В то же время отсутствовала положительная динамика со стороны легких по результатам КТ ОГК. К этому сроку болезни получены результаты повторного бактериологического исследования, где из крови и отделяемого из раны выдели-

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей и эффективности АБТ больной П. 84 лет
Table 2. Dynamics of clinical and laboratory parameters and effectiveness of antibacterial therapy in patient П. 84 years old

Показатели	Референсные значения	День болезни				
		2	7	12	16	21
Температура тела, °С	39	*				
	38		*			
	37		*	*		
	36				*	
						*
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4–9	30,1	16	16,5	8,2	9,4
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150–400	337	340	326	364	290
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2–3,8	1,05	1,1	1,5	2,3	2,9
ЛИИ по Кальф-Калифу	1,4	73,6	20,2	6,3	1,2	1,4
ИСТЛ	120	321	309	217	158	100
Бактериологические посевы	Кровь	Забор	<i>S. aureus</i> $\times 10^5$ MSSA забор	<i>S. epidermidis</i> $\times 10^5$ MRSE	Забор	Нет
	Отделяемое раны	Забор	<i>S. epidermidis</i> $\times 10^4$ забор	<i>S. epidermidis</i> $\times 10^9$ MRSE	Забор	Нет
Цефотаксим (суточная доза – 3,0 гр)		+	Отменен			
Меропенем (суточная доза – 3,0 гр)			+	Отменен		
Ванкомицин (суточная доза – 2,0 гр)				+	+	Отменен

ли только метициллинорезистентный штамм *S. epidermidis* (MRSE) с чувствительностью только к ванкомицину, линезолиду, рифампицину, при этом количество возбудителя в ране превышало более чем в 2 раза предыдущее значение. На основании полученных данных больной провели смену АБТ меропенема на ванкомицин в суточной дозе 2,0 г внутривенным капельным введением, на фоне которой уже на 2-е сутки отмечали значительную положительную динамику. У пациентки снизилась температура тела до нормальных значений, уменьшилась астения, повысилась физическая активность, а в области раны сократилось количество отделяемого, площадь отека и гиперемия ткани.

К 21-му дню болезни состояние больной улучшилось до удовлетворительного, локально в области раны прослеживались активные процессы репарации, восстановились лабораторные показатели крови и лейкоцитарные индексы, а из контрольных бактериологических посевов не высевали патогенной флоры. Пациентка выписана под наблюдение участкового врача и эндокринолога по месту жительства. Своевременное бактериологическое исследование выявленных очагов инфекции у данной пациентки и назначение рациональной АБТ с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам позволило сократить сроки ее госпитализации по сравнению с длительностью пребывания больного на койке в первом случае.

Обсуждение

Представленные клинические примеры наглядно демонстрируют, что как в момент первичного обращения при оказании специализированной медицинской помощи, так и в последующем необходимо проводить бактериологиче-

ское исследование из всех выявленных очагов инфекции, в том числе и из мест повреждения кожно-слизистого барьера, с обязательным определением чувствительности высеянных штаммов к антибиотикам. Первый случай показал: при наличии дефекта кожного барьера создается высокая вероятность персистенции *S. hominis* из раны в кровь. Данные литературы свидетельствуют, что у лиц с отягощенным коморбидным фоном существуют конкурентные взаимоотношения между *S. aureus* и представителями CoNS, которые и обуславливают формирование ПБ [5, 6, 11]. Можно предположить, что проведение бактериологического исследования раны при первичном осмотре, а также скрининг возбудителей из различных очагов и определение их чувствительности к антибиотикам позволили бы своевременно назначить рациональную АБТ и предотвратить развитие ПБ. Во втором случае более наглядно показана конкурирующая связь *S. aureus* с *S. epidermidis* в формировании персистенции последнего в кровь. И, несмотря на своевременный забор материала из раны, но без проведения чувствительности высеянного *S. epidermidis* к антибиотикам ввиду невысокого его титра, не проведен скрининг чувствительности возбудителей к антибиотикам. Возможно, это и повлияло на проникновение *S. epidermidis* в кровь и формирование резистентных штаммов. Поэтому в настоящее время, особенно у лиц с неблагоприятным коморбидным фоном, нельзя исключить роль представителей CoNS, которые являются УПМ микробиома кожи и слизистых оболочек и этиологическим фактором в развитии инфекционного процесса затяжного течения. Из-за патоморфологических особенностей и способности образовывать бактериальные пленки они значимо влияют на формирование резистентности возбудителей, что является неблагоприятным прогнозом в стратегии АБТ.

Известно, что наибольший удельный вес в структуре всех лечебно-тактических ошибок занимает нерациональная АБТ, которая вносит значительный вклад в прогрессирование АМР и оказывает существенное влияние на исход заболевания, что имеет не только медицинские, но и социальные, деонтологические, экономические последствия [12, 13]. Важно также отметить, что в настоящее время на базе ФБУН ЦНИИЭ существует возможность определения генома метициллинрезистентных коагулазонегативных *Staphylococcus* spp. в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс MRSA-скрин-титр-FL» (№ФСР 2012/13998 от 04.03.19), а также генов резистентности грамотрицательных бактерий. Использование таких лабораторных тестов в практическом здравоохранении позволит правильно оценить полученные данные бактериологического исследования и своевременно корректировать АБТ с учетом риска развития АМР. Хотелось еще раз подчеркнуть, что именно в группе больных с неблагоприятным коморбидным фоном (СД, ожирение, ГБ), сниженным уровнем доверия к медицинской помощи требуется более тщательное и своевременное комплексное обследование всех очагов инфекции для оказания эффективной специализированной медицинской помощи. Своевременное выделение патогенов не только из крови и мокроты, но и из раны, а также оценка этиологической значимости CoNS в развитии воспалительного ответа будут способствовать адекватной и своевременной тактике фармакотерапии, что позволит снизить финансовые затраты и значительно уменьшить риск формирования резистентных штаммов УПМ микробиоты.

Заключение

Таким образом, представители CoNS микробиома кожи и слизистых при повреждении кожно-слизистого барьера у лиц с ослабленным иммунитетом и отягощенным комор-

бидным фоном способны формировать ПБ с утяжелением инфекционного процесса, что составляет группу риска по развитию системного воспалительного синдрома. Поэтому необходимо проводить бактериологическое исследование из всех очагов инфекции с оценкой этиологической значимости возбудителей и их чувствительности к антибиотикам. Такая тактика ведения пациентов из группы риска позволит не только повысить эффективность АБТ, но и снизить риск формирования резистентных штаммов, а также достичь благоприятного исхода болезни с уменьшением продолжительности госпитализации и сокращением финансовых затрат на лечение.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АД – артериальное давление
АБТ – антибактериальная терапия
АМР – антимикробная резистентность
ГБ – гипертоническая болезнь
ИСТЛ – индекс соотношения тромбоцитов к лимфоцитам
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ПБ – персистирующая бактериемия

ПК – прокальцитонин
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СМП – скорая медицинская помощь
СРБ – С-реактивный белок
УПМ – условно-патогенные микроорганизмы
CoNS – коагулазонегативные стафилококки
MRSE – метициллинорезистентный штамм *Staphylococcus epidermidis*
MSSA – метициллинчувствительный *Staphylococcus aureus*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect Drug Resist.* 2019;20(12):3903-10. DOI:10.2147/IDR.S234610
2. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations Environment Programme and World Organisation for Animal Health, 2023. A one health priority research agenda for antimicrobial resistance. Available at: <https://www.fao.org/3/cc6213en/cc6213en.pdf>. Accessed: 21.02.2024.
3. Рачина С.А., Федина Л.В., Сухорукова М.В., и др. Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике. *Терапевтический архив.* 2023;95(11):996-1003 [Rachina SA, Fedina LV, Sukhorukova MV, et al. Diagnosis and antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice. A review. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2023;95(11):996-1003 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.202467
4. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-55. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
5. Grzebyk M, Brzywczy-Włoch M, Piotrowska A, et al. Phenotypic evaluation of hydrophobicity and the ability to produce biofilm in coagulase-negative staphylococci isolated from infected very-low-birth weight newborns. *Med Dow Mikrobiol.* 2013;65(3):149-59.
6. Граничная Н.В., Зайцева Е.А., Пятко В.Э. Микробиологический мониторинг и антибиотикорезистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных от пациентов кардиохирургического стационара. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2017;1(68):24-9 [Borzhnaya NV, Zaitseva EA, Pyatkov E. Microbiological monitoring and antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci isolated from patients of a cardiac surgical hospital. *Health. Medical Ecology. The Science.* 2017;1(68):24-9 (in Russian)]. DOI:10.5281/zenodo.345607

7. Michalik M, Samet A, Podbielska-Kubera A, et al. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) as a significant etiological factor of laryngological infections: a review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(26):2-10. DOI:10.1186/s12941-020-00367-x
8. Kitaya Sh, Kanamori H, Katori Y, Tokuda K. Clinical Characteristics and Outcomes of Persistent Staphylococcal Bacteremia in a Tertiary Care Hospital. *Antibiotics (Basel).* 2023;12:454. DOI:10.3390/antibiotics12030454
9. Stach N, Kaszycki P, Władyka B, Dubin G. Extracellular proteases of *Staphylococcus* spp. In: Pet-to-man travelling staphylococci. A world in progress, ed. V. Savini (Cambridge, MA: Elsevier), 2018; p. 135-45. DOI:10.1016/b978-0-12-813547-1.00011-x
10. Paranthaman K, Wilson A, Verlander N, et al. Trends in coagulase-negative staphylococci (CoNS), England, 2010–2021. *Access Microbiol.* 2023;5(6):acmi000491.v3. DOI:10.1099/acmi.0.000491.v3
11. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Струч С.В., Сырочкина М.А. Риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом. *Терапевтический архив.* 2022;94(3):448-53 [Ignatova GL, Blinova EV, Struch SV, Syrochkina MA. Risk of community acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus: Review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(3):448-53 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.03.201447
12. Barbier F, Lebeaux D, Hernandez D, et al. High prevalence of the arginine catabolic mobile element in carriage isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(1):29-36. DOI:10.1093/jac/dkq410
13. Hardie KR. Antimicrobial resistance: the good, the bad, and the ugly. *Emerg Top Life Sci.* 2020;4(2):129-36. DOI:10.1042/ETLS20190194

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.03.2024



OMNIDOCTOR.RU