

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
Министерство здравоохранения Забайкальского края

Государственное учреждение здравоохранения
КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

Коханского ул., д. 7, г. Чита, 672038 тел. 31-43-23, факс (302-2) 31-43-24
E-mail: okboffice@mail.ru

13 октября 2017г.

№ 491-о

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач ГУЗ
«ККБ» _____
Шальнев В.А.

Информационное письмо

**Метициллин-резистентный
Staphylococcus aureus (MRSA).
Механизмы резистентности.
Чувствительность к антибиотикам.
Лабораторная диагностика.**

*врач-бактериолог Г.П. Карташова, заведующая лабораторией
клинической микробиологии Н.М. Манухина, врач-бактериолог
Л.Н. Дмитриева*

Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA).
Механизмы резистентности. Чувствительность к антибиотикам.
Лабораторная диагностика.

В настоящее время метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) лидирует среди возбудителей внутрибольничных инфекций.

До определенного времени пенициллин был основным препаратом при лечении заболеваний стафилококковой этиологии. Затем появились штаммы, устойчивые к этому антибиотику. Оказалось, что резистентность к пенициллину обуславливает фермент, вырабатываемый микроорганизмом - бета (β) –лактамаза (который разрушает бета (β) -лактамное кольцо в молекуле пенициллина, необходимое для реализации противомикробной активности. Установлено, что 80% изолируемых штаммов *S.aureus* синтезируют этот фермент.

Введение в клиническую практику полусинтетических пенициллинов, устойчивых к β -лактамазе на какое-то время сняло эту проблему. Но с 80-х годов XX века появились изоляты *Staphylococcus aureus*, нечувствительные к этой группе антибиотиков, в частности к оксациллину и метициллину. Это связано с продукцией микроорганизмом пенициллин-связывающего белка (ПСБ) *rvr2A*, синтез которого в свою очередь связан с приобретением стафилококками хромосомного гена *mecA*. *Staphylococcus aureus* с данным механизмом устойчивости присвоен термин - *meticillin resistans S. aureus* (MRSA). Культуры золотистого стафилококка, обладающие этим геном *mecA* проявляют устойчивость ко всем β -лактамным антибиотикам (БЛА), обладающим идентичным механизмом противомикробного действия - пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам, карбапенемам.

У погранично-резистентных к оксациллину изолятов возможен другой механизм устойчивости, например гиперпродукция β -лактамаз, в результате чего микроорганизм частично теряет чувствительность к оксациллину и обозначается термином BORSA - *borderline oxacillin- resistant Staphylococcus aureus*. Есть MODSA- штаммы *Staphylococcus aureus* с модифицированным пенициллин-связывающим белком. У BORSA и MODSA отсутствует ген *mecA* и, соответственно ПСБ *rvr2A*, поэтому появляются варианты ложных MRSA.

Лабораторная идентификация фенотипа MRSA основана на использовании маркерного антибиотика цефокситина, обладающего большей чувствительностью, чем оксациллин. Ложные резистентные штаммы MRSA чувствительны к цефокситину. При детекции у стафилококков резистентности к оксациллину ни один из β –лактамных антибиотиков (независимо от их активности *in vitro*) не может быть рекомендован для лечения, так как ПСБ *rvr2A* обладает в 1000 раз меньшей аффинностью (сродством) к β -лактамным антибиотикам, обуславливая перекрестную устойчивость ко всем данным препаратам, выдерживая их атаку. В связи с высокой частотой перекрестной устойчивости таких изолятов к антибиотикам других групп (макролидам, фторхинолонам, аминогликозидам) перечень альтернативных препаратов ограничен.

Оценка резистентности *Staphylococcus aureus* к β -лактамным антибиотикам

Таблица №1

S.aureus, устойчивый к	Перекрестная резистентность	Препараты выбора
Пенициллину	Ампициллин, амоксициллин, азлоциллин, карбенициллин, мезлоциллин, тикарциллин	При устойчивости к пенициллину и чувствительности к оксациллину –это пенициллиназа-устойчивые пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы
Оксациллину	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	это другие группы антибиотиков по антибиотикограмме кроме β -лактамных антибиотиков

В клинической практике используются лечебные бактериофаги, как моно, так и комбинированные после определения изолята чувствительности к ним.

В части случаев активность сохраняет рифампицин и фузидиевая кислота.

В последние годы появились MRSA со сниженной чувствительностью к препаратам «последней линии защиты»- к ванкомицину и даптомицину. Для инактивации β -лактамаз используются вещества β -лактамной природы (ингибиторы), обладающие минимальной антибактериальной активностью и способные необратимо связываться с β -лактамазами, подавляя их действие. В лечении используются ингибиторы: клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам. Лекарственные формы, в которых соединены антибиотики и ингибиторы β -лактамаз получили название защищенных пенициллинов.

До 90-х годов прошлого века MRSA был исключительно внутрибольничной проблемой (HA-MRSA). В последующем выделены внебольничные MRSA, которые труднее поддаются контролю (CA-MRSA), а также стафилококки зоонозного происхождения (LA-MRSA).

Характеристика субтипов MRSA

Таблица №2

	HA-MRSA	CA-MRSA	LA-MRSA
Определение, происхождение	Более 48 часов после поступления в стационар	Амбулаторные пациенты или до 48 часов поступления в стационар	Сельскохозяйственные или домашние животные
Факторы риска	Пребывание в стационарах или закрытых учреждениях, катетеры, хронические раны	Путешествия в эндемичные регионы, контакт с носителями CA-MRSA	Контакт с сельскохозяйственными животными (ветеринары)
Преобладающая клиническая манифестация	Послеоперационные раневые инфекции, остеомиелиты, пневмонии	Кожные инфекции, абсцессы, фасцииты, пневмонии	Инфекции кожи и мягких тканей

Наиболее частая патология, вызываемая MRSA в стационарах - это раневые инфекции (17%). На втором месте пневмонии, включая пациентов с ИВЛ (12%). На третьем - инфекции

мочевыводящих путей (6%), которые в последние годы опередили такие типичные для MRSA инфекции, как сепсис (5%), абсцессы (4%).

Бактериологическая техника выделения MRSA отработана. Для его получения, как правило, достаточно 3-4 суток. Исключением является выявление MRSA из крови. В этом случае успех зависит от присутствия в кровяном русле антибактериальных препаратов.

Выявление специфического фрагмента ДНК MRSA методом ПЦР проводят при исследовании различного биологического материала. Возможно одновременное выявление и количественное определение ДНК MRSA и метициллин-резистентных коагулазоотрицательных стафилококков (MRS). Однако методом ПЦР невозможно выявить жизнеспособные микроорганизмы, а также определить у них чувствительность к антибиотикам.

Проблема MRSA не исчерпывается лабораторной диагностикой. Необходимо найти пути решения вопроса, путем разработки и внедрения профилактических и противоэпидемических мероприятий по борьбе с возбудителем, прежде всего в больницах.

Литература:

1. Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Под редакцией академика РАМН проф. В.И. Покровского. 2014 год.
2. Журнал «Болезни и антибиотики» № 2 (7) 2012 год.
3. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Версия-2015-02.

Исполнители:

врач-бактериолог Г.П. Карташова,
заведующая лабораторией клинической микробиологии Н.М. Манухина,
врач-бактериолог Л.Н. Дмитриева