

Проблемные подходы к стафилококковой инфекции у детей

На протяжении многих десятилетий стафилококковая инфекция является предметом пристального внимания врачей различных специальностей. Это обусловлено значительным распространением стафилококка, широким диапазоном клинических проявлений, склонностью к тяжелому острому, затяжному и хроническому течению, недостаточной эффективностью антибактериальных средств в связи с появлением штаммов метициллинрезистентных золотистых стафилококков, возникновением устойчивости к макролидам, аминогликозидам, фторхинолонам и клиндамицину. Золотистый стафилококк быстро приобретает устойчивость к антибактериальным препаратам (АБП) и относится к группе ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентные штаммы), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* Высокий риск развития антибиотикоустойчивости возникает у пациентов при различной патологии (муковисцидозе, заболеваниях мочевыводящих путей, среднего уха, пародонтите), а также после оперативного вмешательства при замене клапанов сердца, постановке бедренного протеза, центрального венозного катетера, мочевого катетера – за счет образования биопленки с наличием бактерий.

Наиболее распространенным механизмом развития устойчивости микроорганизмов к β-лактамам является их ферментативная инактивация одной из связей β-лактамного кольца ферментами β-лактамазами. Известно 4 молекулярных класса β-лактамаз: А, В, С, D. Плазмидные β-лактамазы стафилококков относят к классу А. Они гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. К этим ферментам относятся β-лактамазы стафилококковые, которые встречаются у 60-80% штаммов.

Выделяют метициллинрезистентные штаммы (MRSA), метициллинчувствительные штаммы (MSSA). Определяются еще более устойчивые штаммы – ванкомицинрезистентные (VRSA) и гликопептидрезистентные штаммы золотистого стафилококка (GPSA). В связи с широким использованием пеницилина при естественном отборе в популяции закрепилась мутация. Поэтому в настоящее время большинство штаммов стали устойчивыми к пенициллину благодаря наличию у золотистого стафилококка фермента пеницилиназы, расщепляющей молекулу пеницилина.

Эпидемиология стафилококковой инфекции

Род *Staphylococcus* включает более 19 видов, из них только 3 вида экологически связаны с организмом человека: *St. aureus*, *St. epidermidis*, *St. saprophyticus*. На поверхности питательных сред стафилококки образуют разные пигментированные колонии: золотистые, палевые, лимонно-желтые, белые.

Стафилококки – это грамположительные неподвижные аэробные каталазоположительные кокки с типичным скоплением микроорганизмов в виде грозди винограда. Название происходит от греческого слова *staphile* – гроздь винограда.

Обычной микрофлорой, заселяющей кожные покровы человека, является коагулазонегативный эпидермальный стафилококк.

В отличие от эпидермального, золотистый стафилококк продуцирует коагулазу, вызывающую свертывание плазмы крови, что является маркером *St. aureus*. Эпидермальный стафилококк, обитающий на поверхности кожи, считается непатогенным. Однако он относится к возбудителям внутрибольничных инфекций, особенно часто выделяется у пациентов на сосудистых катетерах и протезах. Сапрофитный стафилококк может также выявляться у больных при наличии инфекции мочевыводящих путей.

С эпидемиологической точки зрения важно также различать носительство золотистого стафилококка, например, в носовых ходах, на миндалинах, аденоидах, коже, промежности, во влагалище, кишечнике. Значительный уровень носительства *St. aureus* выявляется у персонала больниц и пациентов, что может быть источником внутрибольничных инфекций.

Стафилококковая инфекция распространяется контактным, пищевым и воздушно-капельным путями, довольно часто передается через загрязненные руки. Наличие язвенных ожоговых ран является также источником инфицирования стафилококком и возникновения внутрибольничной инфекции. Установлено, что обслуживающий персонал с носительством стафилококка в носовых ходах может служить источником вспышки внутрибольничных инфекций. Особую опасность представляют ожоговые отделения, интенсивной терапии, пересадки костного мозга, отделения для новорожденных.

В последнее время в связи с ухудшением экологической ситуации участились случаи гнойно-септических поражений кожи, различных органов, слизистых оболочек коагулазонегативными видами стафилококков: *St. epidermidis*, *St. aureus*, *St. capitis*, *St. haemolyticus*, *St. hominis*, *St. saprophyticus* и др. Все чаще встречаются случаи выделения стафилококков без каких-либо маркеров патогенности.

Ретроспективный анализ бактериологических исследований, проведенный в 2014 году в 14 отделениях интенсивной терапии городских больниц Украины, представленный профессором С.М. Глумчером, показал, что наиболее распространенными возбудителями были *S. aureus* (почти в 25% случаев) и *P. aeruginosa* (около 20%) [29].

При изучении спектра возбудителей у пациентов с абдоминальной хирургической патологией в ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» (НИХТ) было установлено, что доля кокковых бактерий составляла для энтерококка 55,1%, стафилококков – 43,8%, грамотрицательных палочек (*Klebsiella*, кишечная и синегнойная палочки) – 47,4% [22].

В эпидемиологии стафилококковой инфекции у детей значение имеет носительство стафилококка на кожных и слизистых покровах, особенно у новорожденных. Установлено, что у новорожденных с носительством этого микроорганизма чаще развиваются манифестные стафилококковые инфекции с высокой вероятностью возникновения сепсиса [62].

Носительство золотистого стафилококка делится на 3 группы:

- персистирующие носители (примерно 20% здоровых людей);
- периодические бактерионосители (60%);
- отсутствие носительства (20%) [17].

В преобладающем большинстве случаев источником стафилококковой инфекции у детей является слизистая носовых ходов, причем до 80% случаев бактериемии вызваны штаммами *S. aureus*, идентичными выделенным из носа [17].

Бактериологическое обследование часто болеющих детей показывает, что у них изменяется микробный пейзаж верхних дыхательных путей: рост в мокроте *S. aureus* у 57,4% детей, *S. epidermidis* – у 30% пациентов. Это свидетельствует о значительной колонизации слизистых оболочек стафилококком [20].

Кроме кожных покровов большое значение придается носительству этого микроорганизма на слизистых оболочках. При изучении микробиоценоза верхних дыхательных путей у болеющих рекуррентным тонзиллитом выявлен высокий удельный вес носительства *S. aureus* (у 41% обследованных) [54]. Большой удельный вес штаммов *S. aureus*, выделенных при бактериемии и назальном носительстве (82,2%), установлен в мультицентровом исследовании в Великобритании [69].

Аналогичные данные также были получены нами при бактериологическом исследовании материала, взятого у пациентов с поверхности миндалин до тонзиллэктомии и в глубине ткани с поверхности разреза удаленных миндалин у детей с хроническим тонзиллитом. Результаты исследований показали, что доминирующим микроорганизмом на поверхности миндалин до проведения тонзиллэктомии был стрептококк в монокультуре у 41,8% детей, патогенный стафилококк в ассоциации со стрептококком



В.В. Бережний

у 45% больных и стафилококк в монокультуре – у 7,3% обследованных. Иными были результаты бактериологического исследования материала, взятого с поверхности разреза удаленных миндалин, где удельный вес золотистого стафилококка в монокультуре увеличился у детей до 35,2%, в то время как доля стрептококка в монокультуре уменьшилась до 33,6%, а ассоциация патогенного стафилококка и гемолитического стрептококка – до 17,2% случаев. Значительное количество золотистого стафилококка в глубине ткани миндалин обусловлено наличием гиалуронидазы – фермента, способствующего увеличению проницаемости тканей [7].

Важным аспектом в эпидемиологии стафилококковой инфекции является изучение носительства госпитальных штаммов пациентами и персоналом, а также персистенция этого возбудителя на объектах внешней среды лечебных учреждений. Так, при бактериологическом исследовании микробной обсемененности больниц в пробах, взятых с поверхности различных объектов, в 35% случаев выделены штаммы золотистого стафилококка, в 17% – *Klebsiella pneumoniae*, в 10% – *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*, в 2% – *Enterobacter* и в 3% – *Acinetobacter*. В качестве факторов персистенции инфекции исследовали антилизоцимную (АЛА), антиинтерфероновую (АИА), антикомплемментарную (АКА) активность и активность антиоксидантного фермента – каталазы. Результаты исследований показали, что антилизоцимной активностью обладало 67% штаммов, АИА – 44%, АКА – 34% изученных штаммов *S. aureus*. Таким образом, высокий персистентный потенциал выделенных штаммов стафилококка является фактором риска для инфицирования пациентов [44].

Учитывая высокую персистенцию стафилококковой инфекции в лимфоузловом кольце, были проведены исследования для выявления носительства этого возбудителя у пациентов с хроническим тонзиллитом по указанной выше методике. В криптах миндалин больных хроническим тонзиллитом в 40% случаев высевался *S. aureus*, в 30% – смешанная микрофлора (*S. piogenes* совместно с *S. salivarius*) и в 17% – *S. aureus* с *S. piogenes*. Антилизоцимной активностью обладали 67% обследованных штаммов. Наибольшее число культур с АЛА было обнаружено у *S. aureus* – в 83% исследований материалов больных с хроническим тонзиллитом. Значительное число штаммов с выявленной антиинтерфероновой активностью было у 57% культур золотистого стафилококка, а также высокая активность фермента каталазы [45]. Достаточно высокий удельный вес имеет золотистый стафилококк (свыше 34%) как этиологический фактор развития аденоидита у детей [28]. По данным других авторов, бактериальная микрофлора небных миндалин представлена в 44,3% случаев стафилококками и в 40,2% случаев – различными видами стрептококков [46]. Однако некоторые исследователи считают, что в настоящее время ведущая роль в этиологии хронического тонзиллита принадлежит ассоциации β-гемолитического стрептококка и золотистого стафилококка [23].

Наряду с колонизацией слизистых оболочек верхних дыхательных путей золотистый стафилококк в большом проценте случаев обитает на коже, особенно при atopическом дерматите (АД), что способствует снижению уровня антимикробных пептидов (β-дефенсина, кателицидина и др.) [41].

Заслуживают внимания результаты исследований, которые указывают на подавление роста золотистого стафилококка коагулазонегативных штаммов, включая эпидермальный стафилококк, антимикробным пептидом (AMPs), что является новым направлением в снижении степени колонизации кожи стафилококками [63].

Патогенность стафилококков

В патогенезе стафилококковой инфекции играют роль как сами микроорганизмы, так и компоненты их клеточной стенки: капсульный антиген *S. aureus*, пептидогликан, белок А, тейхоевая кислота, которая является ответственной за адгезию микроба на эпителиальных клетках. Способствуют адгезии также капсульные полисахариды, которые подавляют активность фагоцитирующих клеток. Протеин А обладает антифагоцитарными свойствами, предотвращая поглощение стафилококков нейтрофилами. В механизме развития заболеваний большое значение имеет выделение золотистым стафилококком целого ряда экстрацеллюлярных биологически активных веществ: плазмокоагулазы, гиалуронидазы, лецитиназы, фибринолизина, ДНКазы.

Кроме указанных выше ферментов *S. aureus* вырабатывает ряд токсинов: летальный, дермонекротоксин, гемолизин (α , β , γ и δ), лейкоцидин, энтеротоксины [42].

Ферменты, выделяемые стафилококком, противодействуют клеточным и гуморальным факторам иммунитета и способствуют распространению микроба в тканях. Это так называемые ферменты защиты и агрессии [48].

Наиболее важным и постоянным критерием отличия патогенных стафилококков от сапрофитных является коагуляция плазмы [36]. Плазмокоагулаза вызывает свертывание плазмы крови. Образующийся фибрин покрывает фибриновым чехлом стафилококки, защищая их от фагоцитоза.

Одним из факторов патогенности, увеличивающим проницаемость тканей и облегчающим распространение частиц и микробов из местного очага воспаления, является стафилококковая гиалуронидаза, получившая название «фактор распространения». Гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту — мукополипептид, входящий в состав соединительной ткани [36].

Следующим ферментом стафилококка является лецитиназа, которая разрушает лецитин в составе клеточных мембран лейкоцитов, что способствует развитию лейкопении.

Еще один фермент, выделяемый патогенным стафилококком, — нуклеаза, расщепляющая фосфодиэфирные связи ДНК и РНК. Этот энзим по субстрату имеет второе название — ДНКаза. Существует высокая степень корреляции ДНКазы с продукцией коагулазы — основного признака патогенности микроба [36].

Токсины стафилококка

Патогенные стафилококки выделяют токсины, которые отличаются между собой механизмом действия.

Основным фактором вирулентности *S. aureus* является α -токсин (—гемолизин), обладающий гемолитическим, цитотоксическим и цитолитическим действием в отношении многих клеток, вызывающий повреждение тканей, оказывая дермонекротоксическое и нейротоксическое действие [35]. Стафилококковый α -токсин повреждает мембраны не только эритроцитов, но и других клеток: тромбоцитов, макрофагов, гепатоцитов. Он также активирует лимфоциты. Показано, что литическое действие α -токсина может предотвращаться введением ионов кальция.

Определение уровня анти- α -токсина в сыворотке крови является одним из наиболее важных диагностических методов оценки состояния антитоксического иммунитета у детей. Стафилококковый α -токсин используется также для приготовления стафилококкового анатоксина (нативного и сорбированного), который применяют для лечения и профилактики стафилококковой инфекции у детей и взрослых.

Второй токсин, образующийся стафилококками, называется β -токсин. Среди других гемолизин он выделяется штаммами микроорганизма, которые чаще выявляют у животных, реже — у человека. Он вызывает гидролиз мембранного сфингомиелина и в связи с этим получил еще одно название — сфингомиелиназа С. В отличие от других мембраноповреждающих токсинов не инактивирует лимфоциты человека. На β -токсин образуются специфические антитела, нейтрализующие его антикоагуляционные свойства.

Третий токсин золотистого стафилококка — γ -токсин — лизирует эритроциты человека и животных, оказывает также литическое действие на лейкоциты человека.

Преобладающее большинство коагулазоотрицательных штаммов стафилококков продуцируют δ -гемолизин, который не нейтрализуется стафилококковым анатоксином.

Одним из основных токсинов золотистого стафилококка является лейкоцидин, действующий на лейкоциты и не влияющий на эритроциты. Его называют по имени исследователей, описавших лейкоцидин, — токсином

Пантона — Валентайна, который вызывает деструкцию лейкоцитов человека и обладает дозозависимым эффектом. Слабые концентрации угнетают фагоцитарную активность клеток, большие — лизируют клетки [35]. Установленная высокая корреляция лейкоцидина с выработкой других токсинов определяет в значительной степени тяжесть и течение стафилококковой инфекции. Лейкоцидин является антигеном и на него вырабатываются антилейкоцитические антитела, формирующие противостафилококковый иммунитет. Иммунизация людей стафилококковым анатоксином индуцирует развитие резистентности к лейкоцидину.

Большое значение в механизме развития поражений кожи при стафилококковых заболеваниях придается эксфолиативному токсину, который называется также эпидермолитическим. Он вызывает специфическое поражение кожи — стафилококковый ожогоподобный кожный синдром у новорожденных, известный раньше как эксфолиативный дерматит Риттера, или синдром Лайелла. Этот токсин вырабатывают стафилококки 2-й фагогруппы. Из очага стафилококковой инфекции эксфолиативный токсин распространяется по организму детей, вызывая повреждение межклеточных связей в Stratum granulosum эпидермиса. При этом образуются шели, которые заполняются жидкостью с возникновением пузырей. Кожа новорожденного становится похожей на ожоговую.

В отличие от других токсинов эксфолиативный не вызывает лизиса клеток. Он обладает антигенными свойствами и индуцирует выработку антител. Установлено, что все три формы эксфолиативных поражений кожи (пузырчатка новорожденных, локальное буллезное импетиго, скарлатиноподобная сыпь) вызываются стафилококками 2-й фагогруппы и имеют одинаковый патогенез [36]. Следует отметить, что жидкость в пузырьках стерильна, а токсин образуется в очагах стафилококковой инфекции, вдали от кожных поражений. Скарлатиноподобная сыпь возникает на всех участках тела, рук и ног с последующим шелушением кожи (стафилококковая скарлатина). У детей могут образовываться пузырьки, которые вскрываются, при этом кожа багрового оттенка напоминает ожоженную.

Одним из важных патогенетических факторов развития стафилококковой инфекции являются энтеротоксины, которые играют существенную роль в возникновении поражений желудочно-кишечного тракта и кожных покровов у детей.

В настоящее время известно, что патогенные стафилококки продуцируют около 18 иммунологически различных типов энтеротоксинов [52]. Стафилококковые энтеротоксины вызывают пищевые отравления (тошноту, рвоту, диарею). Установлена также роль энтеротоксина в патогенезе псевдомембранозного энтероколита, возникающего после приема антибиотиков (энтеротоксин В). Этот тип энтеротоксина может вызывать синдром токсического шока, напоминающий скарлатиноподобную лихорадку. Поражает в основном молодых женщин в период менструации. Установлено, что штаммы золотистого стафилококка, вызывающего синдром токсического шока, принадлежат преимущественно к 1-й фагогруппе фаготипа 29/52 и не обладают гемолитическими свойствами, а также имеют выработанную протеолитическую активность [66].

Стафилококковые энтеротоксины влияют на тимусзависимые популяции Т-лимфоцитов, в большом количестве они угнетают активность Т-хелперов. Установлено, что стафилококковый энтеротоксин А стимулирует выработку иммунного интерферона.

В последнее время внимание исследователей было привлечено к роли энтеротоксинов стафилококка в механизме развития атопического дерматита у детей. Доказано, что у большинства детей с АД с поверхности кожи выделяется золотистый стафилококк при отсутствии клинических признаков инфицирования, причем более чем у половины пациентов в крови обнаруживаются антитела класса IgE к токсинам. При этом основная роль отводится стафилококковым энтеротоксинам А, В, С и токсину синдрома токсического шока-1 (ТСТШ-1), эксфолиативному токсину, индуцирующему продукцию специфических к ним IgE антител [50, 59].

Синтез специфических IgE антистафилококковых антител стимулирует также α -токсин золотистого стафилококка, который вызывает поражение кератиноцитов и индуцирует пролиферацию Th-2-лимфоцитов [41].

Проведенные нами ранее исследования подтвердили роль α -токсина в патогенезе АД у детей. У всех обследованных пациентов были выявлены повышенные титры анти- α -токсина в сыворотке крови, что свидетельствовало о роли *S. aureus* в механизме поражения кожных покровов при АД у детей [8].

Установлено также, что стафилококковые энтеротоксины приводят к стимуляции выработки IL-4, который обуславливает уменьшение продукции белка кожи — филагрина, что способствует активации Th-17-клеток, продуцирующих IL-17, который является медиатором аллергического воспаления. Стафилококковые энтеротоксины (токсин В и ТСТШ-1) угнетают синтез интерферона- γ (ИНФ- γ) лейкоцитами, который играет большую роль в подавлении образования IgE антител у больных АД [37].

Стафилококковые пневмонии

Удельный вес золотистого стафилококка как этиологического фактора пневмоний небольшой — 2,1% [57]. Тем не менее, как указывает J. Kluytmans (1977), 26% внебольничных пневмоний, обусловленных *S. aureus*, имеют неблагоприятный исход [58]. Значительно чаще золотистый стафилококк является возбудителем нозокомиальной пневмонии — в 20-50% случаев.

Наряду с монокультурой патогенный стафилококк выделяется в ассоциации с грамотрицательной микрофлорой. Причем этиологическая структура зависит от формы пневмонии [26]. Положительная монокультура с преобладанием золотистого стафилококка в 26,4% случаях была выявлена у детей с легочной острой гнойно-деструктивной формой пневмонии, в то время как при легочно-плевральной форме грамположительная монокультура составила 32,5%, грамотрицательная — 28,7%, смешанная (стафилококк-гемофильная и кишечная палочка) — 38,7%. Микрофлора с присоединением кишечной палочки вызвала развитие сливной пневмонии с некрозом пораженной ткани и формированием плевральных осложнений.

Главным механизмом клеточной неспецифической системы защиты от *S. aureus* являются нейтрофилы [1]. Золотистый стафилококк, особенно MRSA, подавляет активность нейтрофилов (фагоцитоз, продукцию антимикробных пептидов), что может привести к летальному исходу. Особой проблемой является выделение MRSA в отделениях интенсивной терапии, в которых этот возбудитель обнаруживается у пациентов более чем в 50% случаев. Смертность при выделении у больных с бактериемией MRSA выше, чем у пациентов с MSSA, что может быть обусловлено поздним стартовым назначением адекватной терапии, резистентностью микроорганизма ко многим антибиотикам.

Установлены генотипические различия метициллинрезистентных и метициллинчувствительных эндемичных внебольничных *S. aureus*. Отличительной чертой генома внебольничных штаммов MRSA является наличие гена, ответственного за синтез лейкоцидина Пантона — Валентайна (ЛПВ), который служит основным фактором вирулентности, индуцирующим формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ). Внебольничные штаммы MRSA, несущие ген, кодирующий ЛПВ, обнаружены в Северной Америке — USA300 и USA400 — и характеризуются разной чувствительностью и резистентностью к антибактериальным препаратам [60].

В Европе доминирующим клоном является Europer ST80 MRSA-4. У штаммов *S. aureus*, устойчивых к метициллину, чувствительность и резистентность к разным препаратам не одинаковая. Так, штаммы USA300 чувствительны только к триметоприму/сульфаметоксазолу, клиндамицину. Штаммы USA400 резистентны к эритромицину, клиндамицину и чувствительны к другим антибиотикам [51, 61].

Микробиологическая и клиническая диагностика пневмоний

Существуют несколько методов ранней диагностики стафилококковой пневмонии. Одним из первых нами был разработан способ диагностики стафилококковой пневмонии у детей, который заключался в том, что кровь инкубировали со стафилококковым адсорбированным анатоксином и тетразолием нитросиним с последующим подсчетом фармазанположительных нейтрофилов [10]. Использование этого метода позволяло диагностировать стафилококковую пневмонию в ранние сроки и с высокой точностью.

В последнее десятилетие широко распространение получил метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выделения, идентификации и определения лекарственной устойчивости у штаммов метициллинрезистентных золотистых стафилококков [68].

Для диагностики стафилококковой инфекции используется также реакция латекс-агглютинации как экспресс-метод выявления стафилококка в крови. Применяется набор Staphilococcus Plus для идентификации MRSA и MSSA.

Продолжение на стр. 16.

Проблемные подходы к стафилококковой инфекции у детей

Продолжение. Начало на стр. 14.

Стафилококковые пневмонии бывают первичными и вторичными, возникающими после вирусной инфекции. У детей грудного возраста клиническая картина развития пневмонии вначале может быть похожей на бронхолит. Значительно повышается температура тела, появляются тахипноэ, боль в животе, признаки очаговой, распространенной или долевой пневмонии с быстрым развитием гнойных осложнений — пиопневмоторакса, абсцессов в легких, бронхо-плевральных свищей, гнойного плеврита. В дальнейшем на измененных участках легочной ткани образуются буллы (воздушные полости — пневмоцеле) или абсцедирование — с разной величиной абсцесса. Механизм образования булл клапанный, когда воздух при закупорке бронха слизью или гноем не выходит из альвеол, в результате чего возникает разрыв межальвеолярных перегородок с повышенным внутриальвеолярным давлением. Буллы также могут возникать после очищения абсцесса с последующим образованием полостей [33]. Иногда стафилококковая пневмония может характеризоваться диффузными интерстициальными проявлениями, развитием выраженной одышки и цианоза, гипоксией. Буллы возникают на 2-й неделе от начала заболевания. Их количество и размер бывают разными. На рентгенограммах они быстро меняются. В анализах крови появляется значительный лейкоцитоз — до 20×10^9 со сдвигом формулы влево, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

У больных стафилококковой пневмонией очень быстро нарастает токсикоз, выраженные дыхательные расстройства. Могут присоединяться рвота, диарея, вздутие живота вследствие пареза кишечника.

Аускультативная картина зависит от периода заболевания и наличия осложнений. Вначале над пораженным участком легкого определяется укорочение и даже притупление перкуторного звука. В зоне поражения выслушивается ослабленное, бронхиальное дыхание, крепитация. При возникновении булл — бронхиальное дыхание. При формировании абсцесса в его проекции выслушиваются мелкопузырчатые хрипы и амфорическое дыхание. Наличие выпота в плевральной полости, эмпиемы определяется притуплением перкуторного звука, вплоть до тупости над нижними отделами пораженного легкого — ослабленное дыхание. Возможен пиопневмоторакс или некротическая пневмония. Считается, что заболеванию предшествует вирусная инфекция с разрушением нейтрофилов в легких и возникновением некрозов. У пациентов может быть мокрота с кровью и большим количеством стафилококков [3].

Некротические формы вирусно-стафилококкового воспаления легких у детей являются самыми тяжелыми заболеваниями [42]. Они наблюдаются у хорошо развитых детей, протекают с угнетением лейкоцитарной, макрофагальной и антителообразующей реакции, с очень резкой скарлатиноподобной интоксикацией. У детей первых 3 месяцев жизни, истощенных даже в период вспышки гриппа, стафилококковая пневмония чаще имеет гнойный характер воспаления без некротизации ткани. При бактериологическом исследовании материала умерших от пневмонии детей было обнаружено, что большинство штаммов стафилококков относились к золотистым, коагулазоположительным, гиалуронидазоактивным, высокотоксигенным (+++), устойчивым к большинству антибиотиков [42]. Во всех случаях стафилококк выделялся из легких, преимущественно из содержимого плевры, кишечника, миндалин, гортани и трахеи, реже — из крови (41,9%). Некротическая пневмония, по данным автора, чаще была сливной, реже — сегментарной. Вокруг очага некроза легочной ткани возникала зона безмикробного воспаления с фибринозным выпотом, что являлось барьером для распространения инфекции и препятствием для поступления антибиотиков. При распаде легочной ткани образовывалось много полостей. В большинстве случаев смерти детей имело место угнетение фагоцитоза (завершенности) и образования макрофагов, гемолиз эритроцитов. Некротическая пневмония может протекать с некротическим плевритом и превращением плевры в бесструктурную аморфную массу, разрывом плевры и попаданием воздуха [42].

Гнойный плеврит

Наиболее часто встречается при абсцедирующей форме пневмонии, реже — при некротической. Различают острый гнойный плеврит, возникающий при прорыве очага у больных абсцедирующей пневмонией. Возможно развитие плащевидного плеврита, когда гнойный экссудат располагается по всей висцеральной плевре. У пациентов возникают боль при дыхании, притупление перкуторного звука, ослабленное дыхание. При междолевом гнойном плеврите на рентгенограмме определяется клиновидная тень с основанием у корня легкого [15]. При гнойном плеврите наиболее часто поражается плевра правого легкого. Возможно развитие фибринозного плеврита.

При стафилококковой пневмонии возможно развитие жизнеугрожающих осложнений: стафилококкового перикардита, менингита, остеомиелита, многоочаговых метастатических абсцессов мягких тканей, поражения миокарда. Диагноз подтверждается клинической картиной, данными радиографических исследований, микроскопией мазков мокроты, плеврального содержимого, серологических тестов, нарастанием титра антитоксина и агглютининов к аутоштамму стафилококков. Проводится обязательное исследование на чувствительность микроорганизма к антибиотикам.

Стафилококковый сепсис

Сепсис — заболевание, возникающее на фоне измененной реактивности организма, характеризуется наличием первичного очага инфекции, из которого происходит вторичная гематогенная диссеминация возбудителя с развитием полиорганной недостаточности, тяжелым прогрессирующим течением, отсутствием тенденции к спонтанному выздоровлению [2].

В настоящее время сепсис рассматривается как жизнеугрожающая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию [13, 30]. Считают, что сепсис — синдром системной воспалительной реакции в ответ на инфекцию или сочетание инфекции с ее системными проявлениями. В МКБ-10 сепсис кодируется как R65.20, септический шок — R65.21. Однако в III Международном консенсусе по определению сепсиса и септического шока (сепсис-3) у рабочей группы экспертов под эгидой Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM) появились основания считать, что септический шок — это клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания артериального давления более 65 мм рт. ст. [67]. В докладе представителя секретариата исполнительного комитета на 140-й сессии ВОЗ также было принято определение септического шока — разновидность сепсиса, при которой отмечаются особенно выраженные циркуляторные, клеточные и метаболические расстройства, сопровождающиеся увеличением риска летального исхода по сравнению с обычным сепсисом [67]. Однако эксперты не рассматривали две клинические ситуации. Первая — когда стафилококковый сепсис с септициемией протекает с бактериемией или без нее и признаков органно-системной дисфункции. Вторая ситуация связана с клинически значимыми микроорганизмами и признаками синдрома системной воспалительной реакции (СВР), диагностические критерии которого низкие (лейкоцитоз периферической крови, температура тела, частота сердечных сокращений и дыхательных движений). Согласно определению экспертов American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) некоторые пациенты с инфекцией и остро развившейся новой органной дисфункцией не соответствовали критериям СВР и не могли быть отнесены к категориям лиц с сепсисом [30]. Таким образом, из терминологии понятия «сепсис» исключены синдром системной воспалительной реакции и тяжелый сепсис. Утратила также свое значение классификация сепсиса, приведенная в педиатрической литературе: острый, подострый, хронический сепсис.

Главными критериями для установления сепсиса в настоящее время являются наличие очага инфекции и полиорганная недостаточность [25].

К группе высокого риска развития сепсиса относят пациентов с иммунодефицитными состояниями, больных онкологических, ожоговых, хирургических отделений, рожениц, детей с врожденными пороками развития, хромосомными заболеваниями, недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении. Риск развития инфекционных осложнений повышается при длительной катетеризации сосудов, искусственной вентиляции легких, иммуносупрессивной терапии.

Ведущая роль в этиологии сепсиса принадлежит условно-патогенным бактериям, прежде всего стафилококкам, в том числе MRSA. Кроме стафилококка в этиологии нозокомиального сепсиса большое значение имеют *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, семейство *Enterobacter*, ванкомицинрезистентные *Enterococcus faecium*, *Candida spp.*

Первичные очаги стафилококковой инфекции при сепсисе у детей разные: пневмония, отит, поражение кожи и подкожной клетчатки (стафилодермии), остеомиелит, флегмоны, энтероколиты, заболевания слизистой полости рта и верхних дыхательных путей. Входными воротами инфекции могут быть лимфадениты, фурункулы, у новорожденных — омфалит, пупочные свищи, пузырчатка новорожденных, мастит и эндометрит у матери.

Клинические критерии диагностики сепсиса

Диагностическое значение для септического синдрома имеет лихорадка. Температура тела с первых дней заболевания достигает высоких цифр 39–40 °С и строго удерживается у детей в течение 10–12 дней [15]. Температура тела может быть ремитирующей или интермитирующей. Септический синдром характеризуется высокой, неправильного типа лихорадкой с большими колебаниями (до 2 °С), сопровождается выраженным ознобом при повышении и обильным потоотделением при снижении температуры тела. Резко выражены симптомы интоксикации: бледность кожи с сероватым оттенком, субиктеричность кожи и склер, анорексия, нарушение сна. На коже туловища и конечностей могут быть высыпания — скарлатино- или кореподобные, везикулы, пустулы, гнойничковые и геморрагические образования. Возникает неадекватная тахикардия, тахипноэ. У больных сепсисом диагностическое значение имеет также гипотермия — <36 °С. Возникает артериальная гипотензия, происходит увеличение печени и селезенки, развивается острая олигурия со снижением диуреза, несмотря на адекватную инфузионную терапию, возможны отеки.

Среди поражений различных органов и систем у больных могут быть артриты и полиартриты, пневмонии (полисегментарные, абсцедирующие), одно- или двусторонний плеврит (может быть геморрагическим), перикардит, эндокардит с поражением нескольких клапанов сердца, менингит или менингоэнцефалит, поражение почек различного характера. Возникают гнойно-некротические очаги — подкожные абсцессы, флегмоны, вовлечение в патологический процесс пищеварительного тракта вплоть до развития кишечной непроходимости.

Из неспецифических диагностических тестов имеет значение изменение картины крови. Быстро развивается гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз $>10-12 \times 10^9$ /л. Отмечается повышение уровня прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ), снижается содержание общего белка крови, особенно альбуминов. При развитии инфекционно-токсического шока возникает тромбоцитопения. Уровень прокальцитонина в крови рассматривается как критерий тяжести воспалительного процесса [12]. По данным авторов, при выделении гемокультуры и/или положительной ПЦР уровень прокальцитонина повышается у 86,7% больных. Этот тест можно также использовать как критерий эффективности антибиотикотерапии, а именно резкое его снижение в течение 2–3 суток. Оценка состояния почек проводится с помощью контроля уровня креатинина, концентрация которого повышается у больных сепсисом. В течение первых часов заболевания необходимо измерение уровня лактата крови, контроль гликемии, уровня билирубина, содержание которых повышается при тяжелом сепсисе. Гиперфузия тканей приводит к микроциркуляторно-митохондриальному дистрессу — клеточной дисоксии с переходом клетки на анаэробный путь метаболизма с развитием лактат-ацидоза, полиорганной недостаточности.

Обязательным является измерение центрального венозного давления, сатурации артериальной крови (PaO_2/FiO_2), центральной венозной сатурации ($ScvO_2$ или SvO_2). Для микробиологического исследования необходимо проводить забор двух образцов крови.

Перинатальный сепсис

Наиболее существенными факторами высокого риска развития неонатального сепсиса являются: наличие инфекционного процесса у матери до родов и в родах,

вагиноз, многочисленные аборт в анамнезе, гестоз у матери, продолжающийся >4 недель, безводный промежуток >12 ч, очень низкая масса тела новорожденного, тяжелая асфиксия при рождении, операции с обширным травмированием тканей, врожденные пороки развития с повреждением кожных покровов, ожоги, респираторный дистресс-синдром (РДС) I типа и отек легких, внутриутробные инфекции, наследственные иммунодефициты, многодневные катетеризации пупочной и центральной вен [19].

Риск генерализации инфекции с развитием сепсиса обусловлен также применением инвазивных методов интенсивной терапии, продолжительной катетеризацией сосудов, искусственной вентиляцией легких, незрелостью иммунитета. Значение имеет наличие урогенитальной инфекции у женщин, невынашивание и др.

Инфицирование может произойти разными путями: трансплацентарным, гематогенным, внутриамниальным, при прохождении через родовые пути, контактным [49]. Возбудителями перинатального сепсиса являются как грамотрицательные (кишечная палочка, энтеробактер, ацинетобактер), так и грамположительные бактерии — эпидермальный и золотистый стафилококк, стрептококк группы В, энтерококк.

Ранними клиническими проявлениями сепсиса (в первые 7 дней жизни) являются: РДС 2-го типа, апноэ, кардиореспираторная депрессия в первые дни после рождения (оценка по шкале Апгар <5 баллов), возможные судороги, пери- и интравентрикулярные кровоизлияния. Развивается гипербилирубинемия, анемия, нестабильность артериального давления, почечная недостаточность [49]. Ранний сепсис у недоношенных определяется в первые 3 дня. Инфицирование детей происходит через половые пути матери, быстро возникает дистресс-синдром. Смертность новорожденных — 5–50%. Поздний неонатальный сепсис развивается после 7-го дня жизни новорожденных. Возбудителями заболевания являются *S. aureus*, HBV, GBS (стрептококки группы В), *E. coli*.

Клиническими проявлениями позднего перинатального сепсиса являются: прогрессирующая дыхательная недостаточность, тахипноэ (>60/мин), тахи- или брадикардия, развитие пневмонии, поражение центральной нервной системы (гноенный менингит, менингоэнцефалит), язвенно-некротический энтероколит, увеличение печени и селезенки, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, метаболический и лактат-ацидоз, анемия, тромбоцитопения, гипотензия, почечная и полиорганная недостаточность [49].

Определяются клинические признаки септического шока: прогрессирующая гипотензия, снижение температуры тела до 35 °С или лихорадка >38,5 °С, тахикардия, олигурия, гиповолемия.

Дети отказываются от еды, беспокойны, сонливы. Возникают гипорефлексия, мышечная гипотония, напряжение большого родничка. Поражение дыхательной системы характеризуется одышкой, эпизодами апноэ, тахипноэ, втяжением уступчивых мест грудной клетки, раздуванием крыльев носа, стонущим дыханием, цианозом.

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: мраморная окраска кожи с цианотическим оттенком, холодная, влажная кожа, тахикардия или тенденция к брадикардии, артериальная гипотензия.

В процесс вовлекаются желудочно-кишечный тракт: увеличивается в объеме живот, появляется рвота, диарея, гепатомегалия, возникает олигурия.

Со стороны крови определяются анемия, тромбоцитопения, повышение уровня СРБ, гипергликемия >6 ммоль/л (натощак), гиперкалиемия (7 ммоль/л), иктеричность кожи, геморрагические высыпания, кровоточивость, спленомегалия [19]. Смертность детей значительная — от 2 до 6%.

Поражение сердца при стафилококковой инфекции

Многочисленными исследованиями (клинико-экспериментальные данные) при различных формах стафилококковой инфекции, как у взрослых пациентов, так и у детей установлено поражение сердца.

Тяжелые стафилококковые поражения сердца могут протекать в виде миокардита, эндокардита и перикардита. По данным Г.А. Тимофеевой (1977), из 250 больных сепсисом выраженные изменения со стороны сердца в виде миокардиодистрофии выявлены у 57% детей. Значительно реже наблюдались миоэндокардиты и перикардиты — в 1,6% случаев [42].

Случай тяжелого стафилококкового поражения сердца с летальным исходом у ребенка подросткового возраста приводит В.А. Проскуров. При патолого-анатомическом исследовании сердца умершего от стафилококковой

инфекции выявлен затяжной септический эндокардит, возвратный язвенно-бородавчатый эндокардит двустворчатого клапана, хронический интерстициальный миокардит [27].

В литературе описан случай заболевания ребенка 7 лет стафилококковым сепсисом с развитием больших абсцессов в мышце левого желудочка сердца [65].

В клинической практике особенно часто стафилококковые поражения сердца в виде эндокардита возникают у больных с поражением клапанов после операции на сердце. Причиной первичного инфекционного эндокардита, возникающего у пациентов с поражением нативного или интактного клапана, в 25% случаев является стафилококк [47]. Почти у половины больных с ранним протезным эндокардитом возбудителем также является стафилококк. При позднем протезном эндокардите практически одинаково часто встречаются стафилококки и стрептококки (40 и 30% соответственно).

Высокий риск развития инфекционного эндокардита (ИЭ) наблюдается у пациентов с врожденными пороками развития и использованием протезного материала.

Лидирующее положение в качестве возбудителя ИЭ занимает золотистый стафилококк. Гораздо реже у детей с ИЭ встречается эпидермальный стафилококк. Возбудителем раннего, развившегося в течение первых двух месяцев после операции на сердце вторичного ИЭ выявляются резистентные к метицилину и ванкомицину золотистые стафилококки и резистентные штаммы *P. aeruginosa*. Факторами, предрасполагающими к развитию ИЭ, являются предшествующие болезни сердца. У детей школьного возраста одной из причин являются ревматические пороки сердца, пролапс митрального клапана с миксематозным утолщением клапанных створок и митральной регургитацией. ИЭ наиболее часто возникает у детей с синими пороками сердца — тетрадой Фалло, дефектом межжелудочковой перегородки, аортальным стенозом, реже — при дефектах межпредсердной перегородки, открытом артериальном протоке. В патогенезе ИЭ значение имеет нарушение целостности эндотелия клапанов сердца и пристеночного эндокарда при указанных выше патологиях, что приводит к формированию асептических вегетаций. В последующем происходит инфицирование тромбовегетаций с формированием бородавчатых разрастаний, деструкцией тканей и развитием эмболий, прогрессирующей сердечной недостаточностью [38]. Поэтому перед плановой операцией на сердце необходима тщательная санация очагов стафилококковой инфекции в полости рта, коже, мочевыводящих путях. Одним из важных направлений в этой связи является предоперационный скрининг на носительство стафилококка в носоглотке у детей.

Развитие ИЭ может быть связано с медицинскими вмешательствами в лечебных учреждениях (нозокомиальный) или внебольничными воздействиями (ненозокомиальный).

Клиническая картина ИЭ характеризуется наличием лихорадки неправильного типа, ознобом с последующим профузным потом. У детей нарастает слабость, потеря аппетита, анорексия, снижение массы тела. Возникают тахикардия, боль в сердце, могут отмечаться носовые кровотечения. Появляются геморрагии на коже, слизистых и конъюнктиве, мелкие эритематозные высыпания на ладонях и подошвах. Ведущие клинические проявления эндокардита с преимущественным поражением аортального клапана отмечаются при многоклапанных поражениях сердца. Клиническая картина характеризуется появлением вдоль левого края грудины протодиастолического, а затем диастолического шума, снижением диастолического артериального давления [38]. Симптом Лукина — Либмана (геморрагические высыпания, узелки Ослера) у детей с эндокардитом бывает нечасто, однако его наличие имеет большое диагностическое значение. Систолический шум на верхушке сердца с ослабленным первым тоном свидетельствует о поражении митрального клапана.

Кроме поражения эндокарда и миокарда при стафилококковой инфекции в патологический процесс может вовлекаться перикард. На вскрытии детей, умерших вследствие стафилококковой инфекции, часто диагностируется фибринозно-гноенный перикардит [38].

В диагностике ИЭ наибольшее значение имеет двухмерная эхокардиография, а также полипроекционная чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ). Характерным является ускорение СОЭ, развитие анемии и лейкоцитоза со сдвигом формулы влево, тромбоцитопения, гипопротейнемия.

Острое развитие инфекционного эндокардита возможно после удаления зуба. У пациентов появляется лихорадка, озноб, ночной пот, артралгии, клинические симптомы

поражения сердца, шум, сердечная недостаточность, изменения на ЭхоКГ. Могут отмечаться петехии, диссеминация золотистого стафилококка с развитием менингита, остеомиелита, пиелонефрита, абсцесса селезенки, головного мозга, миокарда, перикардита и др.

Эффективность лечения при ИЭ определяется чувствительностью или резистентностью стафилококка к антибиотикам у пациентов с нативными или протезированными клапанами, что освещено в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита [56]. Большую сложность представляет лечение пациентов с ИЭ, обусловленной метициллин- и ванкомицинрезистентными стафилококками, что требует разработки новых подходов к терапии.

Поражение сердца при очаговой стафилококковой инфекции

Изменения в сердечно-сосудистой системе у детей часто выявляются при хроническом тонзиллите. Одним из первых на поражение сердца после ангины указал Б.А. Егоров еще в 20-х годах XX в. Клиника заболевания напоминала подострый септический эндокардит. Автор назвал этот синдром сердечно-тонзиллярным и выделил 3 формы: аритмическую, болевую и миастеническую (с расширением полостей сердца) [18]. В последующем большое количество клинических работ и морфологических исследований было посвящено результатам тонзиллогенного поражения сердца. Так, в работе Gorge и Saphir приведены гистологические изменения миокарда пациентов, у которых наступила внезапная смерть. Определялись проявления гнездового, преимущественно интерстициального миокардита, отмечались также изменения в паренхиме (некроз, миолиз). В большинстве случаев в инфильтратах преобладали лимфоциты, а также выявлялись плазматические клетки, эозинофилы, мононуклеары, полиморфноядерные лимфоциты [55]. В литературе имеется достаточно много публикаций о тонзиллогенном поражении сердца преимущественно стрептококковой этиологии. Была предложена классификация неревматических тонзиллогенных заболеваний сердца: тонзиллогенная кардиопатия (функциональная или дистрофия миокарда), тонзиллогенный миокардит [21]. Что касается стафилококковой природы поражения сердечно-сосудистой системы у детей с тонзиллитом, то такие сведения практически отсутствуют. В связи с этим нами были проведены клинические исследования функционального состояния сердца у детей с хроническим тонзиллитом стафилококковой этиологии и полученные данные, которые укладывались в клинико-электрокардиографические критерии тонзиллогенной миокардиодистрофии разной степени выраженности, зависящие от длительности патологического процесса в миндалинах [4, 9].

Морфологические исследования сердца при экспериментальной стафилококковой инфекции

Кроме клинико-инструментального изучения функционального состояния сердца при тонзиллогенной стафилококковой интоксикации в доступной литературе были опубликованы данные о поражении сердца при экспериментальном воспроизведении стафилококковой инфекции у животных. Установлено, что введение стафилококкового энтеротоксина животным оказывает выраженное воздействие на изолированное сердце и приводит к его остановке [40]. При морфологическом исследовании воздействия стафилококкового токсина на сердце животных в миокарде выявлялось разрыхление мышечных волокон, базофильный некроз, инфильтрация межучасточной ткани гистиоцитами, лимфоидными и плазматическими клетками, в дальнейшем развивался кардиосклероз.

С целью изучения стафилококкового поражения сердца нами были проведены также экспериментальные исследования при воспроизведении хронического течения стафилококковой инфекции путем неоднократного втирания патогенного стафилококка в лимфодроточное кольцо кроликов [6]. В ранние сроки эксперимента (через 2–4 мес от начала инфицирования животных стафилококком) при морфологическом изучении миокарда обнаруживались дистрофические и дисциркуляторные изменения. В поздние сроки (через 9,5 мес от начала инфицирования) степень выраженности изменений в миокарде нарастала. Наряду с дистрофическими обнаруживались некробиотические изменения в кардиомиоцитах с пролиферативно-клеточными реакциями в интерстиции (лимфо-гистиоцитарные инфильтраты) [5]. При гистохимическом изучении препаратов определялось снижение

Продолжение на стр. 18.

Проблемные подходы к стафилококковой инфекции у детей

Продолжение. Начало на стр. 14.

активности СДГазы, НАДН-дегидрогеназы в саркоплазме кардиомиоцитов и АТФазной активности в паренхиматозно-стромальных элементах. Электронно-микроскопическое исследование позволило установить значительные изменения органелл кардиомиоцитов, очаговый лизис миофибрилл, диффузное просветление матрикса и дисконкомплексацию крипт митохондрий. При морфологическом, гистохимическом и электронно-микроскопическом исследованиях миокарда указанные изменения свидетельствуют о продуктивном компоненте воспаления при хроническом течении стафилококковой инфекции. Нарушение внутриклеточного энергообразования, снижение окислительных процессов в миокарде являются одной из причин изменения его сократительной способности.

Приведенные выше результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о различной степени изменений в миокарде и могут быть экстраполированы в клинику при хроническом течении стафилококковой инфекции у детей.

Антибактериальная и иммунотерапия стафилококковой инфекции

Применение антибиотиков при стартовой терапии зависит от предполагаемого возбудителя сепсиса, наличия бактериемии, септического шока, при котором проводится комбинированная терапия β-лактамами расширенного спектра с аминогликозидами. При ранней стартовой терапии антибиотики назначаются внутривенно до получения результатов бактериологического исследования крови. В дальнейшем пациентам с метициллинчувствительными штаммами золотистого стафилококка назначают оксациллин, линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), макролиды, цефалоспорины II-III поколения. Метициллинрезистентные штаммы стафилококков требуют применения гликопептидов (ванкомицин, тейкоплакин), оксазолидонов (линезолид, рифампицин, котримоксазол), ликопептиды (дактомицин) [64].

В неонатологии при терапии стафилококкового перинатального сепсиса нашли широкое применение цефалоспорины IV поколения и карбапенемы [49]. До уточнения этиологии заболевания выбор антибиотиков зависит от времени возникновения неонатального сепсиса – ранний или поздний, с бактерицидным действием, проникающим через гематоэнцефалический барьер, обладающий наименьшей токсичностью [31].

Санация источника инфекции, инфузионная терапия, применение вазоактивных препаратов, антикоагулянтов, искусственная вентиляция легких, диета и другие мероприятия проводятся согласно Международным рекомендациям по ведению сепсиса и септического шока (2016).

Лечение пневмоний стафилококковой этиологии осуществляется согласно международным и отечественным рекомендациям [24, 26, 53].

В терапии сепсиса и тяжелых форм стафилококковой пневмонии возможно применение антистафилококкового иммуноглобулина, содержащего 100 МЕ анти-α-стафилолизина, который нейтрализует стафилококковый экзотоксин α-стафилолизин. Препарат вводится внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы или в наружную поверхность бедра.

К современным подходам терапии сепсиса у новорожденных относится внутривенное введение иммуноглобулина класса М. Этот IgM по сравнению с IgG проявляет большую опсоническую активность, силу агглютинации и фагоцитарную активность [32]. Доказано, что стафилококковые антитела не только нейтрализуют действие токсина, но и способствуют опсонизации стафилококка, что значительно усиливает поглощение микроорганизмов нейтрофилами крови человека [34]. Кроме иммуноглобулина возможно введение антистафилококковой плазмы, получаемой путем иммунизации доноров адсорбированным стафилококковым анатоксином. В 1 мл плазмы должно содержаться не менее 6 МЕ антистафилококкового анатоксина. Новорожденным препарат вводится по 10-15 мл на 1 кг массы тела 3-6 раз в сутки через 1-2-3 дня.

Краткое изложение проблемы совершенствования профилактики, диагностики и клинического ведения

сепсиса приводится в Резолюции исполнительного комитета 70-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения от 27 мая 2017 года.

Как указывают эксперты ВОЗ, сепсис является одной из наиболее распространенных причин материнской смертности, а также смертности новорожденных и детей в возрасте до 5 лет. Согласно оценкам, каждый год сепсис верифицируют у 3 млн новорожденных и 1,2 млн детей. 3 из 10 случаев смерти от неонатального сепсиса предположительно вызваны лекарственно устойчивыми патогенами. Устойчивость к противомикробным препаратам является ведущим фактором, вызывающим отсутствие клинического ответа на лечение с быстрым развитием сепсиса и септического шока и повышенным риском госпитальной летальности.

Крайне важно распознать сепсис на ранних этапах с использованием биомаркеров (прокальцитонина) и клинических признаков. Для подбора антибиотиков, в том числе эмпирическим путем, необходимо знать эпидемиологические особенности распространения устойчивости к противомикробным препаратам в данных условиях. На ранних этапах ведения пациентов с сепсисом значение имеет перфузионная терапия с учетом дальнейших обследований пациента и контроля основных параметров жизнедеятельности больного.

К тревожным признакам и симптомам сепсиса относятся повышение или понижение температуры тела и озноб, затрудненное и учащенное дыхание, сердцебиение, ослабление пульса, низкое кровяное давление, олигурия, синюшность или мраморность кожи, снижение температуры конечностей и др. Наибольшему риску развития крайне тяжелых форм септицемии подвержены пациенты с ослабленным иммунитетом. Важным является ранняя и правильная диагностика, современное и эффективное ведение пациентов.

Профилактика инфекций среди населения предусматривает соблюдение эффективных правил поведения, обеспечения доступа к вакцинам, надлежащее питание, включая грудное вскармливание новорожденных. Важным также является профилактика развития сепсиса в медицинских учреждениях, наличие программ по инфекционному контролю, рациональное применение антибиотиков при раннем обнаружении симптомов сепсиса, предупреждение внутрибольничных инфекций.

ВОЗ призывает государства разработать программы специальной подготовки для всех специалистов здравоохранения в области профилактики инфекций, содействовать проведению научных исследований, направленных на изучение инновационных средств диагностики и лечения сепсиса, в том числе новых противомикробных и альтернативных препаратов, диагностических экспресс-тестов, вакцин, систем эпиднадзора и мониторинга.

Противоэпидемическая профилактика стафилококковой инфекции

Кроме общепринятых эпидемиологических аспектов профилактики стафилококковой инфекции заключается в устранении источника распространения патогенных стафилококков у больных с гнойно-воспалительными процессами и у так называемых злостных носителей резистентных к антибиотикам патогенных штаммов одного и того же серотипа [36]. Группу риска стафилококковой инфекции составляют часто болеющие дети с повторными эпизодами респираторной инфекции, дети организованных коллективов (домов ребенка, школ-интернатов), пациенты, которые принимали несколько курсов антибиотиков, и инфицированные MRSA, в том числе персонал медицинских учреждений, а также перенесшие хирургические вмешательства. Эпидемиологический надзор в медицинских учреждениях заключается в принятии изоляционно-ограничительных мер для пациентов с полирезистентными штаммами золотистого стафилококка, проведении ПЦР в реальном времени [11]. Необходимым является эпидемиологическое обследование очагов с молекулярно-генетическим анализом генома MRSA методом ПЦР с целью идентификации гена *tesA*, *tesC*, молекулярно-генетическое типирование MRSA методами секвенирования и ПЦР для определения генов, ответственных за синтез токсинов (энтеро-, Пантон – Валентайна и др.) [11]. Существенную

роль играют противоэпидемические мероприятия (дезинфекция и др.). В настоящее время не существует эффективных радикальных методов санации носителей золотистого стафилококка. Использование антисептиков, антибактериальных препаратов дает недостаточный, временный эффект со снижением объема выделения микробов в очаге с последующим восстановлением носительства. Применение метода интерференции (заселение слизистых носа, миндалин) отдельными представителями нормальной микрофлоры, например *St. viridians*, *Neisseria*, *St. salivarius*, кишечной непатогенной палочкой и другими микроорганизмами уменьшает выделение патогенного стафилококка, но не приводит к радикальной санации очага инфекции.

Возможен второй путь, иммунологический – создание специфического противостафилококкового иммунитета путем введения стафилококкового анатоксина. Исследования иммуногенности стафилококкового анатоксина свидетельствуют о том, что иммунитет, вырабатываемый при этом, является как антиоксическим, так и антибактериальным. Следует напомнить, что ведущее значение в патогенезе стафилококковой инфекции принадлежит стафилококковому токсину. Поэтому стафилококковый анатоксин используется как для лечения, так и для профилактики стафилококковых заболеваний. С целью создания антиоксического иммунитета в настоящее время применяется адсорбированный или нативный анатоксин. Нативный препарат анатоксина в отличие от очищенного содержит лейкоцидин [36]. Его эффективность определяется не только клинически, но и исследованием титров анитоксина. Однако единой стандартной схемы введения анатоксина нет и его рекомендуют применять для взрослых пациентов в так называемых макродозах. Например, для предоперационной активной иммунизации пациентов с эндокардитом используют схему иммунизации стафилококковым анатоксином в дозе 0,5-0,5-0,5 мл, что, по данным некоторых авторов, является оптимальным [39]. В инструкциях по применению адсорбированного стафилококкового анатоксина приводятся другие схемы – с высокими дозами для введения 0,5-1,0-2,0 мл взрослым пациентам. Применение таких доз дает значительную местную реакцию и недопустимо для детей. В этой связи профессором П.Н. Гуденко была предложена другая схема введения адсорбированного стафилококкового анатоксина детям со стафилококковой инфекцией, особенно осложненной кожными и респираторными проявлениями аллергии – в последовательно возрастающих микродозах (0,01-0,02-0,03-0,04-0,05-0,06 мл). Доза повышается через 2 дня на третий. Препарат вводится под кожу лопаток по очереди. Для введения микродоз готовится рабочий раствор: 0,1 мл анатоксина разводится в 0,9 мл дистиллированной воды. Из этого разведения на первую инъекцию берут 0,1 мл, вторую – 0,2 мл и так далее. Такая схема введения адсорбированного стафилококкового анатоксина уменьшает антигенную нагрузку со существенным снижением побочных реакций и достаточно значительным повышением уровня анти-α-токсина в сыворотке крови. Эта схема введения препарата успешно применялась нами для лечения детей с затяжным и рецидивирующим течением стафилококковой инфекции при заболеваниях носоглотки и среднего уха, а также АД, осложненным стафилококковой аллергией. Положительный эффект установлен и при лечении локализованных форм стафилококковой инфекции (фурункулеза, стафилодермии).

Для лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний стафилококковой этиологии используется бактериофаг стафилококковый, который является фильтратом фаголизата стафилококка. Стафилококковый бактериофаг применяется при поражении кожи и подкожной клетчатки (фурункулах, флегмонах) с введением непосредственно в очаг, при энтероколите – *per os*, ректально, в полость носа и его пазухи, раны. Препарат также вводится местно при терапии стафилококковых заболеваний у новорожденных (омфалита, пиодермии).

Терапия детей от 7 лет со стафилококковыми заболеваниями кожи возможна лечебной стафилококковой вакциной.

При отсутствии эффекта от различных методов лечения стафилококковой инфекции, затяжном и рецидивирующем течении применяется аутовакцина, которая изготавливается отдельно для каждого пациента.

Что касается создания противостафилококковой вакцины, то на сегодняшний день промышленного производства ее нет, хотя ведутся разработки в США и России [14].