

УДК: 579.61:616:579.861.2

РОЛЬ КОАГУЛАЗОНЕГАТИВНЫХ СТАФИЛОКОККОВ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О. Н. Огиенко, А. П. Бондаренко, О. Е. Троценко

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация

Коагулазонегативные стафилококки (КНС) относятся к числу наиболее часто выявляемых бактерий при рутинной клинической диагностике. За последние десятилетия заболеваемость, связанная с КНС, значительно выросла. Многие КНС являются представителями нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек человека: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. xylophilus*, *S. capitis*, *S. simulans*, *S. pettenkoferi* и др. Долгое время их было принято рассматривать как бактерии-комменсалы, которые не продуцируют факторы вирулентности и имеют ограниченное значение в клинической практике. Однако накопленные в литературе данные свидетельствуют об их патогенности для человека и животных и роли как возбудителей инфекций, связанных с иммунодефицитами, имплантированными медицинскими устройствами, внутрисосудистыми катетерами. КНС выделяются среди пациентов отделений реанимации, хирургии, трансплантологии, ожоговых, неонатологических и других профилей. Также установлена их роль в качестве ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций и как резервуаров генов резистентности к антибактериальным препаратам. Несмотря на увеличивающееся число сообщений об участии КНС в патологии человека, эта группа стафилококков остается недостаточно изученной.

Ключевые слова: коагулазонегативные стафилококки, распространенность, клинические проявления, внутрибольничная инфекция, методы идентификации, антибиотикорезистентность

ROLE OF COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS IN HUMAN PATHOLOGY: A LITERATURE REVIEW

O.N. Ogienko, A.P. Bondarenko, O.E. Trotsenko

FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russia

Coagulase-negative Staphylococci (CNS) are one of the most common bacteria that are detected during routine diagnostic testing. CNS incidence has grown drastically during the past decades. Most of CNS are members of human normal skin and mucous microflora: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. xylophilus*, *S. capitis*, *S. simulans*, *S. pettenkoferi* and others. During a vast period of time they were regarded as commensal bacteria that do not produce virulence factors and are of limited value in clinical practice. However, obtained scientific data evidence towards their pathogenic potential for humans and animals and their role as causative agents of infection process associated with immune deficiency, implanted medical devices, intravascular catheters. CNS are isolated among patients of intensive care units, of surgical, transplantology, neonatal departments, burn centers and others. Their role as lead causative agents of healthcare-associated diseases as well as a reservoir of drug resistance genes have been established. Despite an increasing number of reports on pathogenic nature of CNS in human pathology, this group of staphylococci remains understudied.

Key words: coagulase-negative Staphylococci, prevalence, clinical manifestations, healthcare associated infections, diagnostic methods, drug resistance

Термин «коагулазонегативные стафилококки» (КНС) или *coagulase-negative staphylococcus* (CoNS) предложен в 40-е годы прошлого века и основан на единственном диагностическом признаке – неспособности к продукции коагулазы, отвечающей за превращение фибриногена в фибрин и вызывающей свертывание плазмы крови. В меняющейся таксономии стафилококков признак продукции коагулазы является важнейшим в фенотипической классификации представителей данного рода бак-

терий [23, 41]. По этому признаку выделены две группы стафилококков: коагулазопозитивные (*S. aureus*, *S. delphini*, *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. pseudintermedius* и *S. schleiferi* подвид *coagulans*) и коагулазонегативные (KNC или CoNS). Разделение на группы по этому признаку находит свое отражение в клинических проявлениях стафилококковой инфекции.

CoNS представляют собой грамположительные (то есть при окрашивании по методу Грама удерживают генцианвиолет и приобретают сине-фиолетовый цвет), факультативно-анаэробные малоподвижные, сферические бактерии (кокки), не образующие спор, располагающиеся одиночно, либо небольшими скоплениями.

CoNS охватывают большую и постоянно расширяющуюся группу стафилококков, в которой к настоящему времени описано более 50 видов, разделенных более чем на 20 подвидов [21].

Многие CoNS являются представителями нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек человека: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. xylois*, *S. capitis*, *S. simulans*, *S. pettenkoferi* и др. Долгое время их было принято рассматривать как бактерии-комменсалы [47], которые не продуцируют факторы вирулентности, характерные для коагулазопозитивного *Staphylococcus aureus*, и имеют ограниченное значение для клинической практики.

Однако накопленные в литературе данные свидетельствуют об их патогенности для человека и животных и роли как возбудителей инфекций, связанных с иммунодефицитами, имплантированными медицинскими устройствами, внутрисосудистыми катетерами. CoNS выделяются среди пациентов отделений реанимации, хирургии, трансплантологии, ожоговых, неонатологических и других профилей [1, 6, 7, 11]. Также установлена их роль в качестве ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций и как резервуаров генов резистентности к антибактериальным препаратам (АМП) [91].

Несмотря на увеличивающееся число сообщений об участии CoNS в патологии человека, эта группа стафилококков остается недостаточно изученной [4, 8].

Клинические проявления CoNS инфекции

Обычно способность CoNS к инвазии и резистентность хозяина (человека) хорошо сбалансированы, поэтому инфекция не развивается, пока не создастся ситуация, при которой встречаются вирулентный микроорганизм или макроорганизм со сниженной резистентностью [45].

Известно, что CoNS не обладают большим набором факторов вирулентности. Но, благодаря широкому использованию в клинической практике разнообразных высокоинвазивных и агрессивных медицинских вмешательств, происходит быстрая эволюция свойств возбудителей, в результате которой они получают все большее распространение в качестве возбудителей заболеваний человека.

К группам риска отнесены:

- новорожденные младенцы и кормящие матери;
- больные гриппом, хроническими бронхолегочными заболеваниями (муковисцидоз, эмфизема), лейкемией, опухолями, хроническими кожными заболеваниями или сахарным диабетом;
- пациенты с трансплантатами, имплантированными протезами, другими инородными телами или имплантированными внутрисосудистыми пластмассовыми катетерами;
- пациенты, получающие глюкокортикоиды, иммуносупрессанты, лучевую терапию или противоопухолевую химиотерапию;
- инъекционные наркоманы;
- пациенты с хронической болезнью почек, находящиеся на диализе;
- пациенты с хирургическими разрезами, открытыми ранами или ожогами [27].

Наиболее часто выявляемые CoNS и обусловленные ими заболевания представлены в таблице 1.

Таблица 1

Наиболее значимые в патологии человека виды CoNS и клинические проявления инфекции

Виды CoNS	Место обитания	Клинические проявления инфекции	Рекомендованная антимикробная терапия
<i>S. epidermidis</i>	Кожные покровы здорового человека	Инфекции мочевыводящих путей, остеомиелиты, бактериемии, инфекции у новорожденных детей в палатах интенсивной терапии, заболевания глаз, кожные инфекции, поражение клапанов сердца, гнойные воспаления при использовании внутривенных катетеров, а также при ангиопластике.	Ванкомицин. Если чувствителен к метициллину - бета-лактамы (нафциллин, оксациллин). В случае инфекции, связанной с имплантатом, рекомендуется адьювантная терапия рифампицином.
<i>S. saprophyticus</i>	Микробиота здоровых людей	Инфекционный эндокардит, менингит, инфекции мочевыводящих путей, эндофтальмит и неосложненный цистит у молодых женщин, остеомиелиты, бактериемии, инфекции у новорожденных детей в палатах интенсивной терапии, заболевания глаз, кожные инфекции, поражение клапанов сердца, гнойные воспаления при использовании внутривенных катетеров, а также при ангиопластике.	Ванкомицин плюс цефалоспорины III – IV поколения.
<i>S. haemolyticus</i>	Микробиота здоровых людей	Сепсис, бактериемия, эндокардит, ассоциированный с нативными и искусственными клапанами, инфекции протезированных суставов, инфекции мягких тканей или кожи, менингит.	Представитель метициллин-резистентных стафилококков. Ванкомицин, линезолид, рифампицин и цефалоспорины III поколения.
<i>S. lugdunensis</i>	Микробиота здоровых людей	Внутрибольничные и внебольничные инфекции, включая инфекцию вентрикулоперитонеального шунта, катетер-ассоциированную бактериемию, остеомиелит, инфекционный эндокардит, агрессивную деструкцию сердечного клапана с образованием абсцесса, абсцесс головного мозга и менингит; кожные инфекции, зубные абсцессы, инфицирование сосудистых устройств.	Менингит - внутривенное введение ванкомицина, флуклоксациллина, цефтриаксона, оксациллина, рифампина. Абсцесс головного мозга - триметоприм/сульфаметоксазол, флуклоксациллин в сочетании с гентамицином, рифампицином. Врожденная обструктивная гидроцефалия - комбинированная терапия оксациллином, рифампином и ванкомицином/цефотаксимом.
<i>S. capitis</i>	Нормальная флора ушей, шеи, лица и кожи головы человека	Наружный отит, эндокардит, ассоциированный с нативными и искусственными клапанами, целлюлит, первичный хронический остеомиелит, инфекции мочевыводящих путей, поздний и ранний сепсис, ортопедические перипротезные инфекции, пневмония и катетер-ассоциированные инфекции кровотока, менингит у взрослых.	Менингит - внутривенное лечение: ванкомицин, меропенем, рифампицин, тейкопланин, линезолид и триметоприм/сульфаметоксазол
<i>S. hominis</i>	Кожные покровы здорового человека; жидкости организма (моча, секрет предстательной железы и сперма)	Инфекционный эндокардит, постнейрохирургический, нозокомиальный, бактериальный менингит (в том числе с поздним началом), вентрикулит у пациентов с ослабленным иммунитетом.	Внутривенные ванкомицин и линезолид являются основными антибиотиками, которые обычно используются для лечения <i>S. hominis</i> при менингите.
<i>S. warneri</i>	Кожные покровы здорового человека, носовые полости, рот животных; жидкости организма (моча, секрет предстательной железы и сперма)	Не считается патогенным, но был выделен при ряде заболеваний (эндокардит, ассоциированный с нативными и искусственными клапанами, менингоэнцефалит собак, септицемия, остеомиелит, аборт крупного рогатого скота, субдуральная эмпиема, инфекция мочевыводящих путей и дисцит у пациентов с ослабленным иммунитетом. Один из основных микроорганизмов, вызывающих неонатальный менингит.	Для лечения менингита используется внутривенный ванкомицин. Для метициллин-резистентных штаммов используется линезолид.

S. epidermidis и *S. saprophyticus* относят к наиболее изученным видам. Эти возбудители могут вызывать инфекции мочевыводящих путей, остеомиелиты, бактериемии, инфекции у новорожденных детей в палатах интенсивной терапии, заболевания глаз, кожные инфекции, поражения клапанов сердца, гнойные воспаления при операциях по замене сердечных клапанов на искусственные, при шунтировании органов, использовании внутривенных катетеров, а также при ангиопластике.

В последнее время отмечается возрастание роли CoNS в развитии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [10], особенно у новорожденных с низкой массой тела, а также пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [9, 13, 93]. Какое-то время эти инфекции могут протекать в виде бессимптомной бактериемии, не переходя в классические манифестные формы гнойной инфекции, в то же время резко истощая компенсаторные механизмы больного и повышая риск неблагоприятных исходов [29]. Мониторинг стафилококковой микрофлоры в детском стационаре, проведенный Беляевой Е.В. и соавт. в 2016–2018 гг., показал, что наиболее распространенными среди CoNS были представители двух видов – *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* [3].

Особая опасность внутрибольничных стафилококковых инфекций заключается в повышенном патогенном потенциале отдельных штаммов в сочетании с частой устойчивостью к различным АМП. Особенно трудно поддаются лечению заболевания, вызванные метициллин-резистентными стафилококками (*Methicillin-resistant Staphylococcus* - MRS). Метициллинрезистентность – это маркер CoNS, у которых в результате генной мутации появилась устойчивость к β-лактамам АМП, включающим группу пенициллинов (оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, пиперациллин, тикарциллин), цефалоспорины и карбапенемы [5].

CoNS, устойчивые к метициллину, являются наиболее частыми патогенами, вовлеченными в постнейрохирургическую инфекцию [43]. Это показали многочисленные эпидемиологические и клинические наблюдения, отмечая роль *S. capitis*, *S. lugdunensis*, *S. hominis*, *S. epidermidis*, *S. schleiferi*, *S. saprophyticus*, *S. warneri* и *S. haemolyticus* в данной патологии [19].

Предрасположенным к инфицированию пациентам из групп риска в условиях стационаров антибиотикорезистентные штаммы стафилококков могут передаваться от других пациентов, медперсонала или контактно-бытовым путем через предметы ухода за больными. Передача через руки персонала – наиболее распространенный способ заражения. Воздушно-капельный путь передачи инфекции также актуален.

В данном обзоре более подробно рассматриваются наиболее значимые в патологии человека виды CoNS.

Staphylococcus epidermidis был дифференцирован от *Staphylococcus aureus* в 1884 году Rosenbach FJ [95].

Он является наиболее часто встречающимся представителем CoNS на эпителиальных поверхностях и слизистых оболочках здорового человека и в обычных ситуациях никаких проблем не доставляет. Обнаружение его не требует принятия каких-либо мер. Обладая слабой вирулентностью, он может обитать на поверхности ран, вызывать вялотекущие инфекции [104].

В настоящее время появляются доказательства его положительной роли для человека в противостоянии патогенным микроорганизмам. Будучи кожным комменсалом эпидермальный стафилококк модулирует иммунную защиту слизистой оболочки и напрямую воздействует на патогены. Обильный рост эпидермального стафилококка способствует целостности кожного барьера, то есть *S. epidermidis* играет полезную роль в уравнивании микрофлоры на эпителиальных поверхностях человека, контролируя рост болезнетворных бактерий. *S. epidermidis* секретирует сфингомиелиназу, которая помогает организму-хозяину вырабатывать керамины, являющиеся основным компонентом эпителиального барьера, предотвращающего обезвоживание и старение кожи [116].

Клиническую проблему *S. epidermidis* представляет только в условиях стационара при установке катетеров и имплантов, – может вызывать оппортунистические инфекции, связанные с образованием биопленки на постоянных медицинских устройствах. Бактерии могут распространяться в кровоток и стать причиной нозокомиального сепсиса. Инфекция *S. epidermidis*, связанная с имплантатом, часто не имеет очевидных системных признаков воспаления и проявляется только диффузными местными симптомами. Протезные инфекции могут включать боль и нагноение в месте установки протеза [117]. Но инфекция может проявляться остро с клиническими признаками, включая лихорадку, или длительно, субклиническим образом с неоднозначными симптомами, такими, как перемежающаяся лихорадка, боль и отторжение имплантата. *S. epidermidis* – частая причина бактериемии при ослаблении иммунитета.

Эпидермальные стафилококки вызывают подострый инфекционный эндокардит. В этих случаях у пациентов могут наблюдаться недомогание, одышка, лихорадка, ночная потливость и озноб. При инфекциях шунта сообщалось о рвоте, головной боли, головокружении и изменении психического статуса больного. При недооценке этого состояния могут развиваться сепсис и септический шок с высокой смертностью [96].

S. epidermidis, вездесущий кожный комменсал, является основной причиной позднего неонатального сепсиса. Уязвимость недоношенных детей в отношении серьезных бактериальных инфекций обычно объясняется их недостаточно развитой иммунной системой. Незрелая иммунная защита способствует развитию бактериальной инвазии. Но это не объясняет, почему только у части младенцев развиваются инфекции с низковирулентными микроорганизмами при воздействии аналогичных факторов риска в неонатальном отделении интенсивной терапии. В экспериментальных исследованиях изучались потенциальные механизмы вирулентности, способствующие патогенному сдвигу комменсального *S. epidermidis*. Сравнительные геномные исследования позволили получить представление о появлении и распространении нозокомиальных штаммов *S. epidermidis*, а также об их генетических и функциональных характеристиках, связанных с инвазивными заболеваниями у новорожденных. Эти исследования выявили многофакторную природу признаков *S. epidermidis*, связанных с патогенностью и комменсализмом [54].

В настоящее время эпидермальный стафилококк является основным внутрибольничным патогеном, представляющим значительную медицинскую и экономическую нагрузку [82]. При этом *S. epidermidis* имеет высокий уровень бессимптомной передачи, приводящей к неконтролируемой инфекции [108]. Формирование устойчивых к АМП штаммов эпидермального стафилококка осложняет ситуацию в больничных условиях.

Генотипические особенности

S. epidermidis содержит две основные клональные линии (А/С и В), которые приспособлены к выживанию в различных условиях окружающей среды и поэтому занимают разные ниши на коже. Большинство патогенных изолятов принадлежат к одной из линий (А/С), которая адаптирована к осмотическому стрессу, благодаря восьми натриевым ионно-протонным обменникам и шести транспортным системам для осмопротекторов [32, 40]. Потенциальные генетические биомаркеры вирулентности включают несколько генов, участвующих в формировании биопленок [72]. Эти гены активируются стимулами окружающей среды и участием организма человека [89].

Факторы патогенности

Среди факторов патогенности у *S. epidermidis* имеются специальные адгезины, в том числе капсульные, которые помогают ему прикрепляться к пластиковым поверхностям, а также к фибрину и фибронектину. Адгезины выпадают на все, что внедряется в пациента при сосудистых и других оперативных вмешательствах – ликвороотводящие шунты, катетеры, водители ритма, протезы суставов и т.п. Затем сверху прикрепляется эпидермальный стафилококк и начинает создавать биопленку – высокоорганизованное сообщество бактерий, в составе которой стафилококк фактически полностью защищен от действий всех возможных бактерицидных факторов. Матрикс, скрепляющий пленку, чаще всего занимает до 85 % ее объема и состоит из белков, полисахаридов, липидов и нуклеиновых кислот. Благодаря объему и свойствам матрикса, микробные клетки почти на 100 % защищены от любого внешнего воздействия до тех пор, пока находятся внутри пленки. Доступными они становятся лишь в стадии распространения, когда отшнуровываются и попадают, например, в системный кровоток. Классическим примером такой отшнуровки служит отрыв вегетации (которая и является по сути биопленкой) от сердечного клапана [12].

S. epidermidis редко продуцирует токсины, не обладает другими агрессивными факторами вирулентности, и их продукция еще не коррелирует с инвазивностью *S. epidermidis*. С вирулентностью *S. epidermidis* связаны провоспалительные фенолорастворимые модули (Phenol-soluble modulins – PSM) с цитолитической активностью и ряд внеклеточных ферментов. Протеазы и липазы могут разрушать антимикробные пептиды и факторы комплемента, а также белки внеклеточного матрикса человека, способствуя повреждению тканей [87]. Не так давно было высказано предположение, что некоторые штаммы *S. epidermidis* способны продуцировать энтеротоксины, кодируемые островами вариабельной патогенности (SePIs), и предполагается, что обмен генами между *S. aureus* и *S. epidermidis*, потенциально может способствовать появлению новых патогенных (энтеротоксигенных) клонов *S. epidermidis*. Но сложное наследственное происхождение генетического аппарата CoNS, подвижность генетических элементов не позволяют пока составить однозначное суждение о формировании энтеротоксигенных популяций *S. epidermidis* [20].

Антимикробные препараты для лечения инфекции *S. epidermidis*

При подозрении на инфекцию *S. epidermidis* эмпирическим препаратом для лечения является ванкомицин. После проведения тестов на чувствительность к АМП, проводится корректировка схем лечения. Если возбудитель чувствителен к метициллину, антибиотики заменяют β-лактамами (нафциллин, оксациллин). В случае инфекции, связанной с имплантатом, рекомендуется дополнительная терапия для достижения лучших результатов рифампицином. Чаще всего требуется удаление имплантата, поскольку биопленка снижает эффективность лечения антибиотиками [85, 111].

Профилактика

Широкое распространение устойчивости к антибиотикам в сочетании с интенсивным использованием медицинских устройств разных назначений является проблемой для современных страте-

гий лечения. Вакцинация и деколонизация не подходят для *S. epidermidis* [85]. Во-первых, *S. epidermidis* — это комменсал, который защищает нас от болезнетворных патогенов. Во-вторых, быстро происходит реколонизация другими особями. И в-третьих, антистафилококковой вакцины против *S. epidermidis* еще не существует, попытки ее создания на сегодняшний день не увенчались успехом.

Таким образом, профилактика инфекции включает: дезинфекцию кожи пациента и надежную стерилизацию медицинского оборудования перед вмешательством; регулярную смену катетеров; устранение ненужного контакта с имплантатами во время операции; профилактическое введение антибиотиков широкого спектра действия за 60–30 мин. до установки постоянных медицинских устройств; местное применение АМП [111].

Staphylococcus saprophyticus — значимый возбудитель инфекций мочевых путей (второе место после *E. coli*). Входит в состав микробиоты человека, при этом является возбудителем таких заболеваний, как пиелонефрит, инфекционный эндокардит, ассоциированный с собственными и искусственными клапанами, менингит, а также эндофтальмит и неосложненный цистит у молодых женщин [83]. В целом с 2000 по 2019 г. было зарегистрировано несколько случаев менингита, вызванного *S. saprophyticus*. Наиболее распространенными фоновыми состояниями при этих случаях были гидроцефалия, цирроз печени, опухоли головного мозга и сахарный диабет [19]. Наиболее частыми клиническими проявлениями являлись лихорадка, головная боль, потеря сознания, менингизм, раздражительность, вялость или судороги. Для лечения пациентов с менингитом, вызванным *S. saprophyticus*, применяли ванкомицин в сочетании с цефалоспорином третьего или четвертого поколения [67, 114, 115].

Staphylococcus haemolyticus считается представителем метициллин-резистентных стафилококков, вызывающих целый ряд инфекционных заболеваний в медицинских учреждениях. Этот микроорганизм является основным возбудителем септических заболеваний среди пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии [34, 83]. *S. haemolyticus* является второй наиболее частой причиной bacteriemia и составляет примерно от 22% до 24% инфекций центральной нервной системы. Как и большинство изолятов CoNS, *S. haemolyticus* способен вызывать сепсис, bacteriemia, эндокардит, ассоциированный с собственными и искусственными клапанами, инфекции протезированных суставов, инфекции мягких тканей или кожи и менингит [28, 30, 68, 71, 107, 112].

Многочисленные сообщения о менингите, вызванном *S. haemolyticus*, обобщены в обзоре Azimi T и соавт. в 2020 г. [19]. У больных менингитом наиболее часто наблюдались лихорадка, рвота, раздражение мозговых оболочек, светобоязнь, судороги, вялость, головная боль, ступор и кома [28, 30, 53, 67]. Менингит развивался на фоне гидроцефалии, цирроза печени, опухоли головного мозга, системной красной волчанки, гиперкальциемии и гиперестезии, сахарного диабета, макроаденомы гипофиза, плеоцитоза цереброспинальной жидкости.

Штаммы *S. haemolyticus* имеют несколько значимых генов лекарственной устойчивости и действуют как основной резервуар для распространения устойчивости к АМП другим изолятам CoNS, что приводит к появлению бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [34]. Для лечения пациентов с менингитом, вызванным *S. haemolyticus*, чаще используется ванкомицин, линезолид, рифампицин и цефалоспорины третьего поколения [19].

S. haemolyticus обладает способностью образовывать биопленку, что, в свою очередь, приводит к инфекциям, опосредованным биопленкой. Эти состояния устойчивы к антибиотикотерапии [112].

Staphylococcus lugdunensis впервые описан Freney et al. в 1988 году [42]. Он колонизирует от 30% до 50% пациентов и, подобно другим изолятам CoNS, составляет микробиоту кожи здоровых людей [83]. Кожные инфекции, зубные абсцессы, инфицированные кардиостимуляторы и сосудистые устройства являются рассадниками инфекции *S. lugdunensis* в больничных условиях [15]. Однако этот микроорганизм ведет себя аналогично *S. aureus* и вызывает как внутрибольничные, так и внебольничные инфекции, включая инфекцию вентрикулоперитонеального шунта, катетер-ассоциированную bacteriemia, остеомиелит, инфекционный эндокардит, агрессивную деструкцию клапана с образованием абсцесса, абсцесс головного мозга и менингит [98].

Согласно сообщениям, *S. lugdunensis* может вызывать менингит после стоматологической инфекции, эмболического эндокардита нативного клапана и вентрикулостомии [70, 99]. Формирование биопленки у *S. lugdunensis* является важным средством прилипания к нативным тканям и протезным материалам [83]. На основании опубликованных исследований с 2000 по 2020 годы основными состояниями и клиническими проявлениями у пациентов, инфицированных *S. lugdunensis*, являются: эндокардит нативного клапана, полимиозит, дислипидемия, сильная головная боль, рвота, вялость, психомоторная заторможенность и нарушение зрения [14, 56, 75]. Большинство пациентов с менингитом, вызванным *S. lugdunensis*, лечились внутривенным введением ванкомицина, флуклоксациллина, цефтриаксона, оксациллина, рифампина и хирургическим путем. Пациенты с абсцессом головного мозга получали лечение триметоприм/сульфаметоксазолом, флуклоксациллином в сочетании с гентамицином, рифампицином и хирургическим удалением абсцесса [44,

75]. Кроме того, для пациентов с врожденной обструктивной гидроцефалией применялась комбинированная терапия оксациллином, рифампином и ванкомицином/цефотаксимом [70].

Staphylococcus capitis впервые был идентифицирован Kloos и Schleifer в 1975 г. [27, 60]. Имеет два подвида и является представителем нормальной флоры ушей, шеи, лица и кожи головы человека. Этот возбудитель составляет 5% в структуре болезнетворных CoNS. В то же время *S. capitis* обладает способностью вызывать многочисленные инфекции, такие как наружный отит, инфекционный эндокардит, ассоциированный с собственными и искусственными клапанами, целлюлит, первичный хронический остеомиелит, инфекции мочевыводящих путей, поздний и ранний сепсис, ортопедические перипротезные инфекции, пневмония и катетер-ассоциированные инфекции кровотока [83, 94]. Пациенты с подавленной иммунной системой или заболеваниями сердца очень восприимчивы к этим инфекциям, поэтому их относят к группам высокого риска инфицирования [99]. *S. capitis* также регистрируется у недоношенных новорожденных и иногда выявляется при вспышках в отделениях интенсивной терапии новорожденных [92].

S. capitis является возбудителем менингита у взрослых [88]. Обзор опубликованных исследований с 2000 по 2020 годы показывает, что *S. capitis* вызвал несколько случаев менингита, включая внебольничный менингит, панспинальный эпидуральный абсцесс, сочетающийся с менингитом, постнейрохирургический бактериальный менингит и неонатальный менингит [19]. Основными отягощающими обстоятельствами у больных менингитом, вызванным *S. capitis*, являются употребление алкоголя, сахарный диабет 2 типа. Фоновыми проявлениями были: цирроз печени, подострый туберкулезный средний отит, осложненный петрозитом, лихорадка, ригидность затылочных мышц, гидроцефалия и опухоли головного мозга [88]. При менингите, вызванном *S. capitis*, проводилось внутривенное лечение антибиотиками, такими как ванкомицин, меропенем, рифампицин, тейкопланин, линезолид и триметоприм/сульфаметоксазол [38, 73, 106].

Staphylococcus hominis, подобно другим изолятам CoNS, является обычным представителем микробиома здоровой кожи человека. *S. hominis* и *S. warneri* составляют 14% всех изолятов CoNS в жидкостях организма (моча, секрет предстательной железы и сперма) [59]. Обладает способностью образовывать биопленку на поверхности гладких устройств в организме человека и считается потенциальным патогеном, который может вызывать различные инфекции, такие как инфекционный эндокардит и менингит, у пациентов с ослабленным иммунитетом [37, 83]. Рядом исследований показано, что *S. hominis* является возбудителем бактериального менингита у людей, наравне с *S. aureus* и *S. haemolyticus* [66, 105]. Результаты исследования установили, что *S. hominis* проникал в эпидуральное, субдуральное или субарахноидальное пространство и вызывал менингит во время трансакральной лазерной эпидуральной анестезии [55].

В целом, обзор зарегистрированных случаев менингита показал, что *S. hominis* может вызывать постнейрохирургический менингит, нозокомиальный менингит, вентрикулит и менингит с поздним началом. Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с менингитом, вызванным *S. hominis*, были: лихорадка, рвота, судороги, вялость, головная боль, ступор, светобоязнь и судороги [71, 107]. Наиболее распространенными фоновыми состояниями у этих пациентов являются гидроцефалия, цирроз печени, опухоли головного мозга, раздражение мозговых оболочек, синдром «конского хвоста», гиперактузия, гиперестезия, нейрохирургические вмешательства и плеоцитоз спинномозговой жидкости. Для лечения менингита, вызываемого *S. hominis*, используются внутривенные инъекции ванкомицина и линезолида [19].

Staphylococcus warneri обычно обнаруживается на коже здоровых людей, в носовых полостях и во рту животных. Этот микроорганизм обычно не считается патогенным, но он был выделен при ряде инфекционных заболеваний, таких, как эндокардит, ассоциированный с собственными и искусственными клапанами, менингоэнцефалит собак, септицемия, остеомиелит, аборт крупного рогатого скота, субдуральная эмпиема, инфекция мочевыводящих путей и дисцит (поражение межпозвоночных дисков) у пациентов с ослабленным иммунитетом [39, 83].

S. warneri образует биопленку на поверхности различных материалов и обладает различными факторами вирулентности. Один из них – способность к прикреплению на полимерных поверхностях [57]. Способность образовывать биопленку на инородных телах, устанавливаемых при протезировании, и на медицинских устройствах обеспечивает этим бактериям устойчивость к противомикробным препаратам, используемым для лечения инфекций [16].

Обзор опубликованных исследований показывает, что *S. warneri* является одним из основных микроорганизмов, вызывающих неонатальный менингит. В большинстве случаев для лечения менингита, вызванного *S. warneri*, использовался внутривенный препарат ванкомицина [51]. Линезолид проявлял высокую активность в отношении метициллин-резистентных стафилококков и легко проникал в спинномозговую жидкость. Более того, линезолид хорошо переносился пациентами и характеризовался очень низкой частотой побочных эффектов [81, 113].

Лабораторная диагностика и проблемы видовой идентификации CoNS

Точная идентификация стафилококков важна для постановки этиологического и клинического диагноза и назначения адекватной лекарственной терапии. Однако принятые процедуры лабораторного тестирования клинических изолятов (исследование способности к ферментации маннита, коагулазной и гемолитической активностей и др.) в ряде случаев сопровождаются неточными результатами и низкой воспроизводимостью и нуждаются в перепроверке другими методами. В связи с этим востребована быстрая и точная идентификация видов стафилококков с выявлением метициллин-резистентности, необходимой для ориентировочной оценки их патогенного потенциала.

Основным методом диагностики стафилококковых инфекций является бактериологический (культуральный). Бактериоскопический метод имеет ориентировочное значение, так как он позволяет обнаружить грамположительные кокки, расположенные небольшими скоплениями, либо поодиночке (рис. 1).

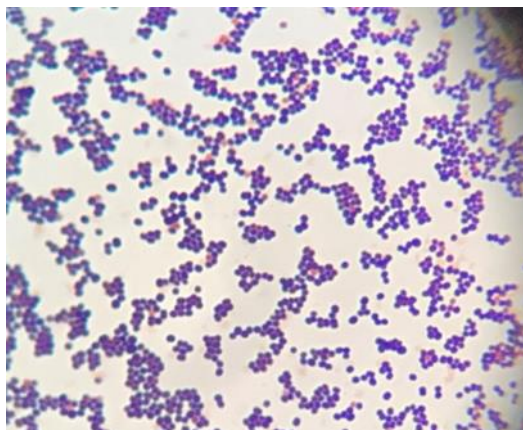


Рис. 1. Клетки коагулазонегативного стафилококка (CoNS) под прямым микроскопом, увеличение 1000х при окраске по Граму (Огиенко О.Н., март 2023 г.)

В качестве клинического материала исследуют гной, отделяемое ран, слизь, кровь, мочу, мазок с инфицированных участков, суставной аспират (при перипротезных инфекциях суставов).

Если окраска по Граму показывает наличие стафилококков, исследуемый материал засевают на желточно-солевой агар (ЖСА) и кровяной агар. Считается, что повторное (≥ 2 раз) выделение культур из крови из отдельных венепункций в одно и то же время является лучшим маркером того, что микроорганизм является возбудителем, а не контаминантом [110].

Получив чистую культуру, устанавливают родовую и видовую принадлежность возбудителя, выявляя следующие характеристики: продукцию каталазы, лецитиназы, плазмокоагулазы, ферментацию глюкозы и маннита в анаэробных условиях, наличие ДНКазы, синтез фосфатазы, чувствительность к новобиоцину, гемолитическую активность.

Затем проводят определение чувствительности стафилококков к антибактериальным препаратам.

Однако из-за низких дифференцирующих возможностей указанных признаков достоверно идентифицировать различные виды CoNS не представляется возможным. Автоматизированные системы (Vitek 2 - bioMérieux, La Balme Les Grottes, Франция; BD Phoenix - BD Diagnostic Systems, Sparks, MD, США) позволяют провести более точную видовую идентификацию.

Многие представители рода стафилококка тесно филогенетически связаны, и реальное участие видов CoNS как инфекционных этиологических агентов может оставаться нераскрытым. Внедрение в клиническую практику надежных генетических методов улучшит процесс идентификации и приведет к более быстрой и точной диагностике стафилококковых инфекций. Следует учесть, что при ларингологических инфекциях стафилококки часто и тесно сосуществуют с другими условно-патогенными и патогенными бактериями, что усложняет процесс идентификации [79]. В проведенном Баранцевич Н.Е. и Баранцевич Е.П. в 2016 – 2017 гг. исследовании для видовой идентификации стафилококков в крупном медицинском центре, принимающем больных из всех регионов России, использовался метод MALDI-TOF масс-спектрометрии. Важно отметить, что все выделенные клинически значимые изоляты стафилококков были исследованы с применением этого метода, что позволило получить адекватные эпидемиологические данные [2].

Новый подход к генетической диагностике, основанный на секвенировании нового поколения, может быть использован для идентификации полновиового содержания в полимикробных клинических образцах. Хорошо отобранный и общедоступный набор данных эталонных последовательностей для видов CoNS позволит внедрить этот подход во все микробиологические лаборатории, имеющие

доступ к платформам NGS (секвенирование следующего поколения), и может быть использован для диагностики ларингологических инфекций [62, 63, 97].

Геномные исследования могут дать представление о генетическом разнообразии, естественной истории колонизации и инфекции и о клинической значимости CoNS [31]. Такая информация позволяет разрабатывать новые методологии для выявления и сравнения родства изолятов, а также прогнозирования устойчивости к противомикробным препаратам. Будущие клинические исследования в сочетании с применением полногеномного секвенирования возбудителя будут способствовать разработке дифференцированных диагностических подходов к коагулазо–негативной стафилококковой инфекции.

Но, по мнению ряда исследователей, даже матричные системы и лазерная десорбционная ионизация–времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS) с секвенированием гена 16S rRNA, нуждаются в совершенствовании, чтобы более точно определить виды *Staphylococcus* [18, 22, 61, 62, 69].

Антибиотикоустойчивость

Устойчивость к АМП – это один из способов микроорганизма выжить в неблагоприятных условиях, а также в организме человека. Определение чувствительности к АМП и антисептическим средствам – важный раздел диагностики стафилококковой инфекции.

Прежде всего необходимо иметь базу данных о циркуляции антибиотикорезистентных штаммов в определенном регионе для формирования стартовой терапии стафилококковой инфекции.

Механизмы антибиотикоустойчивости у всех CoNS схожие. Стафилококки не обладают природной устойчивостью к антибиотикам. Однако в настоящее время широкое распространение получили штаммы стафилококков, обладающие приобретенной множественной устойчивостью к АМП (β -лактамам, эритромицину, тетрациклинам, хлорамфениколу и др.). Устойчивость к антибиотикам чаще всего детерминирована генами, расположенными на 13 бактериальной хромосоме (результат мутаций генов, кодирующих пенициллинсвязывающие белки) или на R-плазмидах (результат горизонтального генетического переноса – приобретение новой генетической информации). Особое внимание уделяется метициллин–резистентным стафилококкам, регистрируемым как при внутрибольничных вспышках, так и при внебольничных инфекциях. MRS – это стафилококки у которых в результате мутации генов появился новый пенициллинсвязывающий белок (ПСБ 2a), обладающий пониженной аффинностью к β -лактамам АМП [5].

Более того, CoNS обладают способностью быстро приобретать и модифицировать гены устойчивости и впоследствии способствуют передаче этих генов различным видам стафилококков или даже другим родам бактерий [80,87].

Внутрибольничные или связанные с оказанием медицинской помощи CoNS обычно демонстрируют более широкий спектр моделей резистентности. Следовательно, CoNS можно считать патогенами, относительно трудно поддающимися антимикробному воздействию, что несколько резко контрастирует с вышеупомянутой низкой патогенностью, по сравнению с *S. aureus* или др.

Конкретные рекомендации по терапии зависят от пораженных органов, наличия инородных тел (постоянных устройств, протезов, шунтов и т.д.), возможности их удаления, от исходных характеристик пациента (возраст, иммунный статус и сопутствующие заболевания).

Гликопептиды

Ванкомицин, старейший природный гликопептидный АМП, применяется в клинической практике с 1958 г. Обладает широким спектром действия на грамположительные клетки за счет ингибирования синтеза клеточной стенки [77]. С появлением пенициллиназостабильных β -лактамов антибиотиков ванкомицин стал резервным АМП, например, для больных с аллергией на бета-лактамы и препаратом выбора для инфекций, вызванных устойчивым к метициллину *стафилококком* (MRS). Уровень резистентности к ванкомицину среди стафилококков стабильно низкий [35].

Тейкопланин – также природный АМП, был открыт несколькими десятилетиями позже – с середины 1980 г. [33], но с аналогичным механизмом действия, с клинически значимыми различиями, относящимися к вариативности МПК для некоторых CoNS. Во французском исследовании было обнаружено, что одна треть изолятов CoNS нечувствительна к тейкопланину [36].

Липогликопептиды

Телаванцин, далбаванцин и оритаванцин принадлежат к полусинтетической группе гликопептидов. Спектр антимикробной активности напоминает спектр ванкомицина и тейкопланина [24, 90, 100]. Основными показаниями для их одобрения являются острые бактериальные инфекции кожи и кожных структур. Кроме того, телаванцин можно использовать и при пневмонии, вызванной MRS. Далбаванцин заметно отличается длительностью периода полувыведения (8,5 дней), поэтому препарат можно принимать один раз в неделю. Следует отметить следующие побочные эффекты: почечная недостаточность (телаванцин); желудочно-кишечные симптомы и повышение активности печеночных ферментов (далбаванцин); инфузионные реакции и потенциальное лекарственное взаимодействие (оритаванцин).

Опыт расширенного клинического применения все еще относительно ограничен.

Даптомицин

Даптомицин представляет собой циклический липопептид, открытый в 1980-х годах; однако его применение последовало лишь десятилетия спустя, в 2003 и 2006 годах соответственно. Этот препарат нацелен на клеточную мембрану грамположительных бактерий. Спектр его действия аналогичен спектру гликопептидов. Недавно сообщалось о низком уровне резистентности среди CoNS [102]. Примеры его клинического применения включают инфицирование протезированных суставов оксациллин-резистентными стафилококками либо с нечувствительностью, либо с зарегистрированной аллергией на ванкомицин [84]. Первоначально этот препарат был одобрен, в первую очередь, для лечения острых бактериальных инфекций кожи и кожных покровов, вызванных грамположительными кокками [101]. Существенными побочными эффектами являются обратимая мышечная токсичность, которая была особенно распространена в первые годы применения, когда даптомицин назначался два раза в день, и эозинофильная пневмония [46].

Оксазолидиноны

Линезолид — относится к новому классу АМП с принципиально новым механизмом действия — из группы бактериостатических препаратов, ингибирующих синтез белка. Основной эффект линезолида заключался в преодолении устойчивости стафилококков и энтерококков к гликопептидам (ванкомицину). В настоящее время препарат не используется при инфекции CoNS в качестве лечения первой линии. Тем не менее, в последние годы появляется все больше сообщений об использовании линезолида [65, 76]. При ранней пероральной терапии эндокардита использовался часто в комбинации с другими антибиотиками [52]. Было показано, что ранняя пероральная ступенчатая терапия не уступает традиционной внутривенной терапии. Однако неосторожное использование линезолида привело к появлению линезолидорезистентных штаммов [58], в частности, линезолидорезистентного *S. epidermidis* [26, 64, 74].

CoNS обладают более высокой и легкой способностью приобретать и развивать факторы устойчивости к линезолиду после воздействия препарата. Частота резистентности к линезолиду у CoNS в настоящее время выше, чем у *S. aureus*.

Считается, что резистентность к линезолиду изначально возникла у CoNS, а затем передалась *S. aureus* [48]. Другая проблема связана с серьезными и частично необратимыми побочными эффектами, такими как токсичность для костного мозга, лактоацидоз и невропатии. Риск нежелательных явлений резко возрастает через 2 недели. Другим препятствием является ограничение срока приема препарата до 28 дней, что затрудняет его долгосрочное использование, например, при инфекциях костей и суставов [109].

Альтернативные препараты и биопленкоактивные вещества

Альтернативными веществами, которые имеют значение при некритических локализованных инфекциях таких, как инфекции кожи и мягких тканей или инфекции костей и суставов, являются ко-тримоксазол, клиндамицин и доксициклин. Все они обладают высокой пероральной биодоступностью [103]. При инфекциях, связанных с имплантатами, дополнительное использование биопленкоактивного вещества пропагандируется соответствующими руководствами и экспертами [49, 50, 84]. Для CoNS это в основном рифампицин и, в меньшей степени, фосфомицин [17].

Заключение

Итак, CoNS представляют собой гетерогенную группу грамположительных бактерий, которые колонизируют кожу и слизистые оболочки человека или животных и распространяются из этих ниш в окружающую среду. В физиологических условиях CoNS являются типичными сапрофитами, но при воздействии дополнительных условий, известных как инфекционно-облегчающие факторы, их статус меняется с сапрофитного на патогенный. Следовательно, CoNS ответственны за различные инфекции различной локализации с различными клиническими проявлениями.

В данной обзорной статье показано, что CoNS широко представлены в этиологии ряда заболеваний. Их присутствие в клинических материалах определяет новую проблему как для клиницистов, так и для микробиологов и требует дополнительного анализа. Известные в прошлом как «кожные стафилококки», CoNS интерпретировались как сопутствующие бактерии или контаминация в клинических образцах. Сегодня, основываясь на недавних отчетах передовых микробиологических лабораторий, использующих методы молекулярной диагностики, известно, что CoNS являются значимыми патогенами и требуют усиленных программ профилактики инфекций с соблюдением гигиенической дисциплины в больницах. Более того, необходимы усовершенствованные обучающие программы для лучшего понимания роли CoNS при заболеваниях с целью снижения числа стафилококковых инфекций у пациентов.

Почти все коагулазонегативные стафилококки оказываются основными возбудителями катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) и инфекций имплантов [17]. Следовательно, все манипуляции по установке и уходу за катетерами должны проводиться в условиях строгого соблюдения правил асептики и антисептики в соответствии с нормативными положениями.

Особое внимание должно быть уделено пациентам группы риска: следует основываться на общей оценке врачом истории болезни, учета в динамике клинических признаков, посевов крови, определения биомаркеров и визуализации. Однако очень сложно установить различие между контаминацией клинического образца и истинной инфекцией [96, 110]. Важное значение имеет интраоперационный риск заражения. Для инфекций, связанных с ортопедическими имплантатами, необходимы клинические рекомендации с заранее определенными диагностическими критериями [78].

Появление MALDI-TOF MS в рутинной микробиологической диагностике и растущая возможность полногеномного секвенирования ПБА выявят еще больше видов CoNS с более полной характеристикой патогенности и резистентности.

Но основной проблемой в рутинной диагностике остается правильное определение причинной роли CoNS, выделенного из преимущественно стерильных материалов, поскольку не существует единого диагностического инструмента, позволяющего с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью поставить надежный причинный диагноз.

Литература

1. Акатов А.К., Зуева В.С. Стафилококки. - М.: Медицина, 1983. – 255 с.
2. Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Видовое разнообразие и метициллинорезистентность стафилококков при нозокомиальных инфекциях // КМАХ. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 207–211.
3. Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Борискина Е.В. и др. Мониторинг биопленкообразующей способности у циркулирующих в детском стационаре коагулазонегативных стафилококков // Медицинский альманах. – 2018. – Т. 4, № 55. – С. 26–30.
4. Бестужева Г.Р., Сабодиха М.А., Садыбакасова Г.К. Эволюционирующий пейзаж коагулазоотрицательных стафилококков клинического происхождения // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2018. – Т. 18, № 9. – С. 121–124.
5. Горелова Л.А., Царева В.В., Витович М.В. Цефтаролин против стафилококка и других супербактерий // Журнал микробиол. – 2017. - № 5. – С. 113–9.
6. Гостев В.В., Калиногорская О.С., Круглов А.Н., Сидоренко В.С. Антибиотикорезистентность коагулазоотрицательных стафилококков, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60, № 9–10. – С. 23–28.
7. Карабах В.И. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 43, № 3. – С. 20–23.
8. Козлова Ю.Н., Фоменко Н.В., Морозова В.В. и др. Генетическая и биохимическая характеристика стафилококков, встречающихся в Новосибирске // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2017. – Т. 21, № 8. – С. 952–958.
9. Любасовская Л.А., Корниенко М.А., Припутневич Т.В., Ильина Е.Н., Щеголев А.И. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика коагулазонегативных стафилококков, выделенных у новорождённых отделения реанимации и интенсивной терапии // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58, № 3–4. – С. 25–32.
10. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям / Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012. – 84 с.
11. Савельева В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. – М, 2009. – 89 с.
12. Трубаева Е.С. Коагулазонегативные стафилококки // <https://www.vidal.ru/vracham/antibiotikoterapiya/staphylococci/koagulazonegativnye-stafilokokki>
13. Шайхразиева Н.Д., Булычева И.А., Лопушов Д.В., Сабоева Ф.Н. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность госпитальных штаммов микроорганизмов в отделении анестезиологии и реанимации // Медицинский альманах. – 2019. – Т. 1, № 58. – С. 32–34.
14. AlDhaleel W.A., Bhagavathula A.S., Aldoghaither R. Embolic Stroke and Meningitis Secondary to Staphylococcus lugdunensis Native Valve Endocarditis // Case Rep Infect Dis. – 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7910262>.
15. Anguera I., Del Río A., Miró J.M. et al. Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 2. – P. 10.
16. Announ N., Mattei J.P., Jaoua S. et al. Multifocal discitis caused by Staphylococcus warneri // Joint Bone Spine. – 2004. – Vol. 71, № 3. – P. 240–242.
17. Antonello R.M., Principe L., Maraolo A.E. et al. Fosfomycin as Partner Drug for Systemic Infection Management. A Systematic Review of Its Synergistic Properties from In Vitro and In Vivo Studies // Antibiotics (Basel). - 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 500.
18. Ayeni F.A., Andersen C., Nørskov-Lauritsen N. Comparison of growth on mannitol salt agar, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, VITEK 2 with partial sequencing

- of 16S rRNA gene for identification of coagulase-negative staphylococci // *Microb Pathog.* – 2017. – Vol. 105. – P. 255–259.
19. Azimi T., Mirzadeh M., Sabour S. et al. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) meningitis: a narrative review of the literature from 2000 to 2020 // *New Microbes New Infect.* – 2020. – Vol. 37:100755.
20. Banaszekiewicz S., Calland J.K., Mourkas E. et al. Genetic Diversity of Composite Enterotoxigenic *Staphylococcus epidermidis* Pathogenicity Islands // *Genome Biol Evol.* – 2019. – Vol. 11, № 12. – P. 3498–3509.
21. Becker K., Both A., Weißelberg S. et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 349–366.
22. Becker K., Harmsen D., Mellmann A. et al. Development and evaluation of a quality-controlled ribosomal sequence database for 16S ribosomal DNA-based identification of *Staphylococcus* species // *J Clin Microbiol.* – 2004. – Vol. 42, № 11. – P. 4988–4995.
23. Becker K., Heilmann C., Peters G. Coagulase-negative staphylococci // *Clin Microbiol Rev.* – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 870–926.
24. Berti A.D., Harven L.T., Bingley V. Distinct Effectiveness of Oritavancin against Tolerance-Induced *Staphylococcus aureus* // *Antibiotics (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 11. – P. 789.
25. Bouiller K., Ilic D., Wicky P.H. et al. Spread of clonal linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an intensive care unit associated with linezolid exposure // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2020. Vol. 39, № 7. – P. 1271–1277.
26. Bush L.M., MD, FACP et al. *Staphylococcal Infections* / Last review, 2021. <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-positive-cocci/staphylococcal-infections>.
27. Cameron D.R., Jiang J.H., Hassan K.A. et al. Insights on virulence from the complete genome of *Staphylococcus capitis* // *Front Microbiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 980.
28. Chang W.N., Lu C.H., Huang C.R., Chuang Y.C. Mixed infection in adult bacterial meningitis // *Infection.* – 2000. – Vol. 28, № 1. – P. 8–12.
29. Cherniy V.I., Kolesnikov A.N., Kuznetsova I.V. Antibiotic therapy in emergency medicine / Donetsk: Zaslavsky Publ, 2010.
30. Choi S.H., Choi S.H. Predictive performance of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial meningitis after neurosurgery // *Infect Chemother.* – 2013. – Vol. 45, №3. – P. 308–314.
31. Cole K., Atkins B., Llewelyn M., Paul J. Genomic investigation of clinically significant coagulase-negative staphylococci // *J Med Microbiol.* – 2021. – Vol. 70, № 3.
32. Conlan S., Mijares L.A., NISC Comparative Sequencing Program et al. *Staphylococcus epidermidis* pan-genome sequence analysis reveals diversity of skin commensal and hospital infection-associated isolates // *Genome Biol.* – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 64.
33. Cynamon M.H., Granato P.A. Comparison of the in vitro activities of teichomycin A2 and vancomycin against staphylococci and enterococci // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1982. – Vol.21, №3. – P. 504–505.
34. Czekaj T., Ciszewski M., Szewczyk E.M. *Staphylococcus haemolyticus* - an emerging threat in the twilight of the antibiotics age // *Microbiology (Reading).* – 2015. – Vol.161, №11. – P. 2061–2068.
35. Da Costa T.M., Cuba G.T., Morgado P.G.M. et al. Pharmacodynamic comparison of different antimicrobial regimens against *Staphylococcus aureus* bloodstream infections with elevated vancomycin minimum inhibitory concentration // *BMC Infect Dis.* – 2020. – Vol.20, №1. – P. 74.
36. Decousser J.W., Desroches M., Bourgeois-Nicolaos N. et al. Susceptibility trends including emergence of linezolid resistance among coagulase-negative staphylococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from invasive infections // *Int J Antimicrob Agents.* – 2015. – Vol.46, №6. – P. 622–630.
37. Doichinova T.G., Gancheva G.I., Totsev N.I. Staphylococcal meningitis: review of five cases // *J Med Res.* – 2014. – P. 1–4.
38. Drinkovic D., Pottumarthy S., Knight D., Morris A.J. Neonatal coagulase-negative staphylococcal meningitis: a report of two cases // *Pathology.* – 2002. – Vol.34, №6. – P. 586–588.
39. El Nakadi N., El Nakadi B. Native valve endocarditis caused by *Staphylococcus warneri*: an unusual presentation. // *Acta Cardiol.* – 2021. – Vol.76, №3. – P. 318–319.
40. Espadilha D., Sobral R.G., Mendes C.I. et al. Distinct Phenotypic and Genomic Signatures Underlie Contrasting Pathogenic Potential of *Staphylococcus epidermidis* Clonal Lineages // *Front Microbiol.* – 2019. – Vol.10. – P. 1971.
41. Fairbrother R.W. Coagulase production as a criterion for the classification of the staphylococcus // *J. Pathol., bacterial.* – 1940. – № 50. P. 83–88.
42. Freney J., Brun Y., Bes M. et al. *Staphylococcus lugdunensis* sp. nov and *Staphylococcus schleiferi* sp. nov., two species from human clinical specimens // *Int J Syst Evol Microbiol.* – 1988. – № 38. – P. 168–172.

43. Garg R.K., Malhotra H.S., Jain M. et al. Brainstem infarct as a rare complication of coagulase-negative *Staphylococcus meningitis* // *Neurol India*. – 2017. – № 65. – P. 621–623.
44. Gianella S., Ulrich S., Huttner B., Speich R. Conservative management of a brain abscess in a patient with *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2006. – №25. – P. 476–478.
45. Giormezis N., Kolonitsiou F., Foka A. et al. Coagulase-negative staphylococcal bloodstream and prosthetic-device-associated infections: the role of biofilm formation and distribution of adhesin and toxin genes // *J Med Microbiol*. – 2014. – Vol. 63, № 11. – P. 1500–1508.
46. Gray D.A., Wenzel M. More Than a Pore: A Current Perspective on the In Vivo Mode of Action of the Lipopeptide Antibiotic Daptomycin // *Antibiotics*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 17.
47. Grice EA. The skin microbiome // *Nat Rev Microbiol*. – 2011. – Vol. 9, № 4. – P. 244–253.
48. Gu B., Kelesidis T., Tsiodras S. et al. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68. – P. 4–11.
49. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 3075–3128.
50. Høiby N., Bjarnsholt T., Moser C. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014 // *Clin Microbiol Infect.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 1–25.
51. Incani R.N., Hernández M., Cortez J. et al. *Staphylococcus warneri* meningitis in a patient with *Strongyloides stercoralis* hyperinfection and lymphoma: first report of a case // *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. – 2010. – № 52. – P. 169–170.
52. Iversen K., Ihlemann N., Gill S.U. et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – № 380. – P. 415–424.
53. Jiang H., Su M., Kui L. et al. Prevalence and antibiotic resistance profiles of cerebrospinal fluid pathogens in children with acute bacterial meningitis in Yunnan province, China, 2012–2015 // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 6.
54. Joubert I.A., Otto M., Strunk T., Currie A.J. Look Who's Talking: Host and Pathogen Drivers of *Staphylococcus epidermidis* Virulence in Neonatal Sepsis // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 860.
55. Jung Y.J., Chang M.C. Bacterial meningitis and cauda equina syndrome after transsacral epiduroscopic laser decompression: a case report // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, № 11. – P. 1–3.
56. Kaabia N., Scauarda D., Lena G., Drancourt M. Molecular identification of *Staphylococcus lugdunensis* in a patient with meningitis // *J Clin Microbiol*. – 2002. – Vol. 40. – P. 1824–1825.
57. Kamath U., Singer C., Isenberg H.D. Clinical significance of *Staphylococcus warneri* bacteremia // *J Clin Microbiol*. – 1992. – Vol. 30. – P. 261–264.
58. Kerschner H., Cabal A., Hartl R. et al. Hospital outbreak caused by linezolid resistant *Enterococcus faecium* in Upper Austria // *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. – 2019. – Vol. 8. – P. 150.
59. Kessler R.B., Kimbrough R.C., Jones S.R. III Infective endocarditis caused by *Staphylococcus hominis* after vasectomy // *Clin Infect Dis*. – 1998. – Vol. 27. – P. 216–217.
60. Kloos W.E., Schleifer K.H. Isolation and characterization of staphylococci from human skin II. Descriptions of four new species: *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, and *Staphylococcus simulans* // *Int J Syst Evol Microbiol*. – 1975. – Vol. 25. – P. 62–79.
61. Kosecka-Strojek M., Ilczyszyn W.M., Buda A. et al. Multiple-locus variable-number tandem repeat fingerprinting as a method for rapid and cost-effective typing of animal-associated *Staphylococcus aureus* strains from lineages other than sequence type 398 // *J Med Microbiol*. – 2016. – Vol. 65, № 12. – P. 1494–1504.
62. Kosecka-Strojek M., Sabat A.J., Akkerboom V. et al. Development and validation of a reference data set for assigning staphylococcus species based on next-generation sequencing of the 16S-23S rRNA region // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2019. – Vol. 9. – P. 278.
63. Kosecka-Strojek M., Sabat A.J., Akkerboom V. et al. Development of a reference data set for assigning Streptococcus and Enterococcus species based on next generation sequencing of 16S–23S rRNA region // *Antimicrob Resist Infect Control*. – 2019. – Vol. 8. – P. 178.
64. Kosecka-Strojek M., Sadowy E., Gawryszewska I. et al. Emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in the tertiary children's hospital in Cracow, Poland // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. – 2020. – Vol. 39.
65. Kramer T.S., Schwab F., Behnke M. et al. Linezolid use in German acute care hospitals: Results from two consecutive national point prevalence surveys // *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. – 2019. – Vol. 8. – P. 159.
66. Kushwaha M.P., Najarro R.V. An epidemiologic and microbiologic profile of children aged 0–59 months admitted with suspected meningitis in VSMC, Cebu, Philippines // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 6. – P. 1743–1747.

67. Lai W.A., Chen S.F., Tsai N.W. et al. Clinical characteristics and prognosis of acute bacterial meningitis in elderly patients over 65: a hospital-based study // *BMC Geriatr.* – 2011. – Vol. 11. – P. 91–96.
68. Lee J.J., Lien C.Y., Huang C.R. et al. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of post-neurosurgical bacterial meningitis in elderly patients over 65: a hospital-based study // *Acta Neurol.* – 2017. – Vol. 26. – P. 144–153.
69. Lisowska-Lysiak K., Kosecka-Strojek M., Bialecka J. et al. New insight into genotypic and phenotypic relatedness of *Staphylococcus aureus* strains from human infections or animal reservoirs // *Pol J Microbiol.* – 2019. – Vol. 68, № 1. – P. 93–104.
70. Li Y.M., Blaskiewicz D.J., Hall W.A. Shunt-related intracranial abscess caused by *Staphylococcus lugdunensis* in a hydranencephalic patient // *World Neurosurg.* – 2013. – Vol. 80. – P. 387–389.
71. Li Z., Wu X., Yu J. et al. Empirical combination antibiotic therapy improves the outcome of nosocomial meningitis or ventriculitis in neurocritical care unit patients // *Surg Infect.* – 2016. – Vol. 17. – P. 465–472.
72. Lin S., Sun B., Shi X. et al. Comparative genomic and pan-genomic characterization of *Staphylococcus epidermidis* from different sources unveils the molecular basis and potential biomarkers of pathogenic strains // *Front Microbiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 1–14.
73. Lin W.S., Kao H.W., Cheng C.A. Panspinal epidural abscess concomitant with meningitis // *Am J Emerg Med.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1155.e5–1155.e6.
74. Maarouf L., Omar H., El-Nakeeb M., Abouelfetouh A. Prevalence and mechanisms of linezolid resistance among staphylococcal clinical isolates from Egypt // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 40. – P. 815–823.
75. Matas A., Veiga A., Gabriel J.P. Brain abscess due to *Staphylococcus lugdunensis* in the absence of endocarditis or bacteremia // *Case Rep Neurol.* – 2015. – Vol. 7. – P. 1–5.
76. Matrat L., Plaisant F., Barreto C. et al. Increasing use of linezolid in a tertiary NICU during a 10-year period: Reasons and concerns for the future // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* – 2020. – Vol. 9. – P. 156.
77. McCormick M.H., McGuire J.M., Pittenger G.E. et al. Vancomycin, a new antibiotic. I. Chemical and biologic properties // *Antibiot. Annu.* – 1955. – Vol. 3. – P. 606–611.
78. McNally M., Sousa R., Wouthuyzen-Bakker M. et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians // *Bone Jt J.* – 2021. – Vol. 103. – № 1. – P. 18–25.
79. 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. – Vol. 19, № 26. – P. 1–10.
80. Moawad A.A., Hotzel H., Awad O. et al. Evolution of Antibiotic Resistance of Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from Healthy Turkeys in Egypt: First Report of Linezolid Resistance // *Microorganisms.* – 2019. – Vol. 7, № 476.
81. Mounier R., Lobo D., Hulin A. et al. Is first-line vancomycin still the best option to treat *Staphylococcus* health care-associated meningitis? // *World Neurosurg.* – 2017. – Vol. 99. – P. 812.e1–812.e5.
82. Nguyen T.H., Park M.D., Otto M. Host Response to *Staphylococcus epidermidis* Colonization and Infections // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 90.
83. Noshak M.A., Rezaee M.A., Hasani A., Mirzaii M. The Role of the Coagulase-negative Staphylococci (CoNS) in Infective Endocarditis. A Narrative Review from 2000 to 2020 // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2020. – Vol. 21, №12. – P. 1140–1153.
84. Osmon D.R., Berbari E.F., Berendt A.R. et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 56. – P. 1–25.
85. Otto M. *Staphylococcus epidermidis*-the “accidental” pathogen // *Nat Rev Microbiol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 555–567.
86. Otto M. Coagulase-negative staphylococci as reservoirs of genes facilitating MRSA infection: Staphylococcal commensal species such as *Staphylococcus epidermidis* are being recognized as important sources of genes promoting MRSA colonization and virulence // *Bioessays.* – 2013. – Vol. 35. – P. 4–11.
87. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* pathogenesis // *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.). – 2014. – Vol. 1106. – P. 17–31.
88. Oud L. Community-acquired meningitis due to *Staphylococcus capitis* in the absence of neurologic trauma, surgery, or implants // *Heart Lung.* – 2011. – Vol. 40. – P. 467–471.
89. Paharik A.E., Horswill A.R. The Staphylococcal Biofilm: Adhesins, Regulation, and Host Response // *Microbiology Spectrum.* – 2016. – Vol. 4. – № 2. – P. 529–566.
90. Pfaller M.A., Mendes R.E., Duncan L.R. et al. Activity of dalbavancin and comparator agents against Gram-positive cocci from clinical infections in the USA and Europe 2015–16 // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2018. – Vol. 73. – P. 2748–2756.

91. Prola K. Coagulase-negative staphylococci pathogenomics // *Int J Mol Sci.* –2019. – Vol. 20, № 5. – P. 1215.
92. Qin N., Ding W., Yao J. et al. Genome sequence of *Staphylococcus capitis* QN1, which causes infective endocarditis // *Am Soc Microbiol.* – 2012. – Vol. 194. – P. 4469–4470.
93. Rampelotto R.F., Lorenzoni V.V., Silva D.D.C. et al. Assessment of different methods for the detection of biofilm production in coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures of newborns // *Rev Soc Bras Med Trop.* – 2018. – Vol. 51, № 6. – P. 761–767.
94. Rasigade J.P., Raulin O., Picaud J.C. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus capitis* with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7.
95. Rosenbach F.J. Mikro-organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen / Wiesbaden: J.F. Bergmann, 1884.
96. Rupp M.E. Clinical characteristics of infections in humans due to *Staphylococcus epidermidis* // *Methods Mol Biol.* – 2014. – Vol. 1106. – P. 1–16.
97. Sabat A.J., Van Zanten E., Akkerboom V. et al. Targeted next-generation sequencing of the 16S-23S rRNA region for culture-independent bacterial identification- increased discrimination of closely related species // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 3434.
98. Sabe M.A., Shrestha N.K., Gordon S., Menon V. *Staphylococcus lugdunensis*: a rare but destructive cause of coagulase-negative *Staphylococcus* infective endocarditis // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2014. – Vol. 3. – Vol. P. 275–280.
99. Sandoe J.A., Longshaw C.M. Ventriculoperitoneal shunt infection caused by *Staphylococcus lugdunensis* // *Clin Microbiol Infect.* – 2001. – Vol. 7. – P. 385–387.
100. Saravolatz L.D., Cleveland K.O., Rikabi K. et al. Real-world use of telavancin in the treatment of osteomyelitis // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 95. – P. 185–190.
101. Satlin M.J., Nicolau D.P., Humphries R.M. et al. Development of Daptomycin Susceptibility Breakpoints for *Enterococcus faecium* and Revision of the Breakpoints for Other Enterococcal Species by the Clinical and Laboratory Standards Institute // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 70. – P. 1240–1246.
102. Shariati A., Dadashi M., Chegini Z. et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: A systematic review and meta-analysis // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* – 2020. – Vol. 9. – P. 56.
103. Shortridge D., Flamm R.K. Comparative In Vitro Activities of New Antibiotics for the Treatment of Skin Infections // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 68, № 3. – P. 200–205.
104. Skovdal S.M., Jørgensen N.P., Meyer R.L. JMM Profile: *Staphylococcus epidermidis* // *J Med Microbiol.* – 2022. – Vol. 71, № 10.
105. Srinivasan L., Kilpatrick L., Shah S.S. et al. Cerebrospinal fluid cytokines in the diagnosis of bacterial meningitis in infants // *Pediatr Res.* – 2016. – Vol. 80. – P. 566–572.
106. Tian L., Zhang Z., Sun Z.Y. Pathogen analysis of central nervous system infections in a Chinese teaching hospital from 2012–2018: a laboratory-based retrospective study // *Curr Med Sci.* – 2019. – Vol. 39. – P. 449–454.
107. Tian R., Hao S., Hou Z. et al. The characteristics of post-neurosurgical bacterial meningitis in elective neurosurgery in 2012: a single institute study // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2015. – Vol. 139. – P. 41–45.
108. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature.* – 2012. – Vol. 486. – P. 207–214.
109. Theil C., Schmidt-Braekling T., Gosheger G. et al. Clinical use of linezolid in periprosthetic joint infections—A systematic review // *J. Bone Jt. Infect.* – 2020. – Vol. 6. – P. 7–16.
110. Tokars J.I. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance // *Clin Infect Dis.* – 2004. – Vol. 39. – P. 333–341.
111. Trampuz A., Zimmerli W. Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: prophylaxis and treatment // *Drugs.* – 2006. – Vol. 66. – P. 1089–1105.
112. Vijayan P., Srinivas D., Siddaiah N., Bahubali V.K. Device-associated meningitis by linezolid-resistant *Staphylococcus haemolyticus* in a vancomycin-hypersensitive patient // *J Neurosci Rural Pract.* – 2019. – Vol. 10. – P. 718–720.
113. Watanabe S., Tanaka A., Ono T. et al. Treatment with linezolid in a neonate with meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* // *Eur J Pediatr.* – 2013. – Vol. 172. – P. 1419–1421.
114. Yadegarynia D., Gachkar L., Fatemi A. et al. Changing pattern of infectious agents in postneurosurgical meningitis // *Caspian J Intern Med.* – 2014. – Vol. 5. – P. 170–175.

115. Zhao Z., Hua X., Yu J. et al. Duration of empirical therapy in neonatal bacterial meningitis with third generation cephalosporin: a multicenter retrospective study // Arch Med Sci. – 2019. – Vol. 15. – P. 1482–1489.

116. Zheng Y., Hunt R.L., Villaruz A.E. et al. Commensal Staphylococcus epidermidis contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides // Cell Host Microbe. – 2022. – Vol. 30, № 3. – P. 301–313.

117. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-joint infections // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1645–1654.

Сведения об ответственном авторе:

Огиенко Ольга Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории бактериальных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, email: baclab_hniiem@bk.ru