

## Анализ спектра бактериальных патогенов, выделенных у пациентов с осложнёнными инфекциями кожи и мягких тканей, предположительно вызванными грамположительной или смешанной флорой, в странах Центральной и Восточной Европы

В. Н. ХОХЛОВА<sup>1</sup>, А. А. КАРЕЛИН<sup>1</sup>, М. В. БЕЛОЦЕРКОВСКИЙ<sup>1</sup>, О. У. СТЕЦЮК<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PSI CRO AG, Цуг, Швейцария

<sup>2</sup> Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск

## Analysis of the Spectrum of Bacterial Pathogens Isolated from Patients with Complicated Skin and Soft Tissue Infections Presumably Due to Grampositive or Mixed Flora in the Countries of the Central and East Europe

V. N. KHOKHLOVA, A. A. KARELIN, M. V. BELOTSERKOVSKY, O. U. STETSUK

PSI CRO AG, Zug, Switzerland

Smolensk State Medical Academy, Smolensk

Проведён анализ данных, включающих результаты микробиологических исследований клинического материала, полученного у пациентов с осложнёнными инфекциями кожи и мягких тканей, в 6 странах Европы. Результаты анализа спектра бактериальных патогенов позволяют получить представление о микробном пейзаже и эффективно проводить клинические исследования новых антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** инфекции кожи и мягких тканей, микробиологические исследования, грамположительные микроорганизмы.

The data on the microbiological investigation of clinical materials from patients with complicated skin and soft tissue infections in 6 European countries were analysed. The analysis of the bacterial pathogens spectrum provided the microbial view and efficient use of novel antimicrobials in clinical trials.

**Key words:** skin and soft tissue infections, microbiological investigation, grampositive organisms.

### Введение

Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) являются частой причиной обращений за медицинской помощью к хирургу, а также основанием для госпитализации и проведения хирургического вмешательства и назначения антибактериальных препаратов (АБП) [1–5]. По данным эпидемиологического исследования, выполненного в 5 странах Западной Европы (Великобритания, Франция, Германия, Испания и Италия) ИКМТ являются причиной около 1,3 млн случаев госпитализаций в год (по данным 2004 г.) [6]. При этом около 25% случаев госпитализаций связаны с осложнёнными ИКМТ (оИКМТ) нозокомиального происхождения [6].

Основную роль в этиологии ИКМТ играют бактериальные возбудители, причем отдельные случаи могут быть вызваны редкими и/или «необычными» бактериями (*Alcaligenes* spp., *Corynebacterium* spp.,

*Mycobacterium* spp. и др.), и во многих случаях отмечаются полимикробные инфекции. В каждом случае вероятность инфекции, вызванной определённым возбудителем, обуславливается совокупностью различных факторов, таких как источник и путь инфицирования, локализация инфекции, её тяжесть, наличие сопутствующих заболеваний у пациента.

Согласно традиционным представлениям в инфекционном процессе при ИКМТ чаще всего участвуют аэробные грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и в меньшей степени стрептококки групп В, С и G и энтерококки), грамотрицательные аэробные бактерии (представители семейства Enterobacteriaceae и *Pseudomonas aeruginosa*), а также анаэробы (*Bacteroides* spp. и др.) [7–13]. Отмечаются существенные различия в этиологии внебольничных и нозокомиальных ИКМТ: при нозокомиальном инфицировании чаще выделяются резистентные грамотрицательные бактерии, энтерококки и коагулазонегативные стафилококки (КНС) и относительно реже — штаммы *S.aureus*, *Streptococcus* spp. и анаэробов [7–13].

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а.  
Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия»

По мнению экспертов Общества по хирургическим инфекциям США (Surgical Infection Society), результаты эпидемиологических исследований у госпитализированных пациентов с оИКМТ могут давать заниженные данные об этиологической роли *Streptococcus pyogenes*, в связи со сложностью получения адекватных образцов для микробиологического исследования у пациентов со стрептококковыми ИКМТ [14, 15].

В целом, *S.aureus* является наиболее частым возбудителем при ИКМТ, как внебольничного, так и нозокомиального происхождения, составляя от 25 до 50% всех выделяемых изолятов [7—13, 16, 17]. Более поздние эпидемиологические исследования, включавшие данные об осложнённых ИКМТ (как внебольничного, так и нозокомиального происхождения), требующих госпитализации, продемонстрировали относительное возрастание роли *P.aeruginosa*, энтеробактерий и энтерококков в этиологии таких инфекций [16, 17], а также увеличение частоты выделения *S.aureus*, резистентных к метициллину (MRSA) [16, 18].

Инфекции, вызванные MRSA, представляют собой серьёзную проблему, так как приводят к увеличению смертности и расходов на лечение [19]. Аналогично, присутствие КНС и *Enterococcus* spp., обладающих природной и приобретённой резистентностью ко многим классам АБП, также создаёт сложности при выборе адекватной антимикробной терапии оИКМТ. В связи с этим в настоящее время проводится большое количество клинических исследований эффективности и безопасности новых АБП, активных против резистентных аэробных грамположительных микроорганизмов, при оИКМТ.

Компаниям, планирующим проведение подобных исследований, необходимо заранее представлять спектр возбудителей оИКМТ в различных регионах, чтобы принимать обоснованное решение об участии центров из различных стран мира в их научно-исследовательских программах. К сожалению, систематические данные по составу возбудителей оИКМТ имеются преимущественно для клиник США и Западной Европы, что, очевидно, тормозит более активное вовлечение других регионов в исследования новых антибиотиков.

В данной работе был проведён анализ результатов микробиологических исследований у госпитализированных пациентов с оИКМТ, включённых в международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ) новых АБП для терапии инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами или ассоциацией патогенов с преобладанием грамположительной флоры до начала антибактериальной терапии, с целью выявления особенностей этиологии оИКМТ в исследовательских центрах в странах Центральной и Восточной Европы (ЦВЕ).

## Материал и методы

**Анализируемые клинические исследования.** Проведён анализ объединённой базы данных, включающей результаты микробиологических исследований клинического материала, полученного у пациентов с оИКМТ, госпитализированных непосредственно до выполнения микробиологического исследования и принимавших участие в 5 ММКИ новых АБП для лечения инфекций, предположительно вызванных грамположительными микроорганизмами в 2007—2009 годах. В исследованиях принимали участие 56 исследовательских центров, расположенных в России (14 центров), Латвии (10), Польше (9), Румынии (8), Украине (8) и Литве (7).

Все исследования были проведены в соответствии с требованиями Администрации США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (U.S. Food and Drug Administration — FDA) по изучению препаратов для лечения ИКМТ [20]. Согласно определению FDA к категории оИКМТ относят инфекции, вовлекающие в процесс глубокие структуры мягких тканей, требующие значительного хирургического вмешательства и/или ИКМТ при наличии у пациентов сопутствующих заболеваний или состояний, затрудняющих достижение адекватного ответа на лечение [20]. Однако, протоколы анализируемых ММКИ не допускали включения пациентов с целым рядом оИКМТ, представляющих наибольшие сложности для лечения.

Основными критериями включения для участия пациентов в исследования были: 1) возраст не менее 18 лет; 2) подписанное информированное согласие на участие в исследовании; 3) госпитализация по поводу оИКМТ (например, инфицированные язвы, ожоги I—II степени, занимающие менее 20% поверхности тела; значительные абсцессы; распространённый ( $\geq 10$  см<sup>2</sup>) или глубокий целлюлит; инфицированные раны); 4) наличие локальных симптомов ИКМТ (гнойное отделяемое или, как минимум, три симптома — отделяемое из раны, эритема  $\geq 1$  см от края раны, отек и/или индурация, локальная гипертермия, боль или болезненность при пальпации); 5) наличие, как минимум, одного общего симптома инфекции (лихорадка  $>38^\circ\text{C}$ , лейкоцитоз  $>10 \times 10^9/\text{л}$  или  $>15\%$  незрелых форм нейтрофилов); 6) возможность взятия материала для микробиологического исследования.

В исследования не включали пациентов со следующими видами инфекций: неосложнёнными ИКМТ; ИКМТ, не требующими назначения АБП; ИКМТ, вызванными вирусными, грибковыми патогенами или паразитами; инфицированными укушенными ранами; инфицированными пролежнями, инфекциями при синдроме диабетической стопы или значительном нарушении кровоснабжения конечности с высокой вероятностью ампутации; некротизирующим фасциитом или гангреной; инфекциями, связанными с протезами и имплантатами; предполагаемым или подтверждённым остеомиелитом.

Не допускалось участие в исследовании пациентов с сопутствующими инфекциями, требующими назначения системных АБП; пациентов с различными иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфекция, нейтропения и др.); тяжёлой сопутствующей патологией почек, печени, сердечно-сосудистой, кроветворной, нервной и эндокринной системы, выраженными нарушениями электролитного баланса, онкологическими заболеваниями; известной гиперчувствительностью к исследуемым АБП. Беременные или кормящие грудью женщины, а также пациентки, не соблюдающие эффективных мер предупреждения беременности, участия в исследовании не принимали.

В исследование не включали больных, получающих сопутствующую терапию высокими дозами глюкокортикоидов или препаратами, способными взаимодействовать с исследуемыми АБП.

Важно отметить, что в исследования не включались пациенты, получавшие в течение 7 дней до включения в исследовании

дование терапию системными АБП, потенциально активными в отношении грамположительных микроорганизмов, за исключением случаев установленной неэффективности терапии или подтвержденной устойчивости выделенного возбудителя к применявшемуся АБП при отсутствии резистентности к исследуемым препаратам.

Основным микробиологическим критерием для включения пациентов в исследование было выявление преимущественно грамположительных микроорганизмов при микроскопии окрашенного по Граму мазка клинического материала, полученного из очага инфекции, непосредственно в исследовательском центре. Допускалось включение пациентов с микстинфекциями (грамотрицательными и/или анаэробными бактериями), но только в случаях, когда, по мнению исследователя, основным этиологическим агентом оИКМТ являлся именно грамположительный возбудитель. Таким образом, во всех анализируемых ММКИ имел место целенаправленный отбор оИКМТ, вызванных грамположительными микроорганизмами.

**Процедура микробиологического исследования клинического материала.** У всех пациентов на исходном визите получали клинический материал из очага инфекции для проведения микробиологического исследования (обязательный критерий для включения пациентов в исследование). Приемлемыми для микробиологического исследования при оИКМТ считались следующие виды клинического материала: биоптаты ткани или гной или аспират, полученные из очага инфекции. Полученный материал помещали в транспортную систему Port-A-Cul (BBL, США), а затем отправляли в термостабилизированных условиях в региональную микробиологическую лабораторию для дальнейшего исследования.

В региональных микробиологических лабораториях по единому протоколу проводилась стандартное микробиологическое исследование доставленных образцов клинического материала, направленное на выделение аэробных и анаэробных микроорганизмов. Идентификация выделенных микроорганизмов производилась до рода или вида в соответствии с возможностями и стандартными процедурами, принятыми в региональных лабораториях, после чего все микроорганизмы, рассматриваемые исследователями как клинически значимые при оИКМТ, пересылались в центральную лабораторию, где проводилась реидентификация и определение чувствительности к АБП.

Полученные сведения были внесены в объединенную базу данных, содержащую основную информацию о результатах микробиологического исследования уникальных изолятов, полученных из клинического материала, взятого у госпитализированных пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными грамположительными микроорганизмами, на визите включения в ММКИ. Таким образом, в базе данных представлена информация об исходной микробиологической картине соответствующей ИТТ-популяции.

**Методы статистического анализа.** При проверке статистической значимости различий в частоте встречаемости микроорганизмов в исследуемых регионах использовали оценку совпадающих параметров биномиального распределения с помощью аппроксимации Лапласа.

## Результаты исследования

### Демографические характеристики и нозологии.

В целом в 56 исследовательских центрах были получены первичные образцы от 1124 пациентов. Наибольшее число больных (541 — 48,1% от общего количества пациентов) было скринировано в РФ, 209 пациентов (18,6%) — в Румынии, 147 (13,1%) — в Латвии. В Украине, Литве и Польше было скринировано 93 (8,3%), 86 (7,7%) и 48 (4,3%) пациентов соответственно (табл. 1).

Только у 9 пациентов (0,8%) образцы клинического материала оказались непригодными для микробиологического исследования (доставлены в региональную лабораторию более чем через 48 часов от момента получения материала), что говорит о грамотной организации логистической части исследований.

У 74 из 1124 (6,6%) больных были получены отрицательные результаты микробиологического исследования (отсутствие роста микроорганизмов). Наибольшее количество отрицательных результатов микробиологического исследования было отмечено в Румынии (у 25 из 209 пациентов — 12,0%) и в Польше (6/48 — 12,5%) а непригодных образцов — в Литве (5/86 — 5,8%). Частота выявления микроорганизмов при оИКМТ в целом составила 92,6% (от 86% до 98,6% в разных странах) (см. табл. 1).

Всего было выделено 1723 уникальных изолята микроорганизмов от 1041 пациента (в среднем 1,7 микроорганизма на одного пациента). Таким образом, во многих случаях оИКМТ имела полимикробную этиологию. Действительно, мономикробная инфекция была диагностирована чуть более чем у половины пациентов с положительными результатами микробиологического исследования (у 565/1041 — 54,3% пациентов). У 318 больных (30,5%) были выделены два микроорганизма, и в 15,2% случаев — три или более возбудителей (табл. 2). Ассоциации грамположительных возбудителей с грамотрицательными бактериями наблюдались у 30,7% больных, а с анаэробами у 0,6% пациентов.

Несмотря на то, что целью анализируемых ММКИ было включение пациентов с оИКМТ, вызванными грамположительными бактериями, у ряда пациентов были выделены только грамотрицательные микроорганизмы (у 6,2% — в монокультуре, у 2% — ассоциации двух или более грамотрицательных бактерий), либо только анаэробы (в 0,9% случаев).

В общей сложности только 178 из 1124 пациентов (15,8%) оказались неподходящими для последнего микробиологического анализа в рамках ММКИ по результатам микробиологического исследования клинического материала, взятого на исходном визите (отрицательный результат, непригодные образцы или отсутствие роста грамположительных микроорганизмов), хотя и подходили для включения в исследование по критериям включения/невключения.

Наибольшая частота выделения анаэробных микроорганизмов отмечена в региональных микробиологических лабораториях Латвии (5,5%) и Украины (3,4%). В Румынии, Литве и Польше не было выделено ни одного штамма анаэробных бактерий (см. табл. 2). В целом, частота выделения анаэробов была невысокой (у 1,4% пациентов).

Таблица 1. Общие сведения о результатах микробиологического исследования у пациентов с оИКМТ, включённых в анализируемые ММКИ

Показатель	Всего		РФ		Румыния		Украина		Латвия		Литва		Польша	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Количество обследованных пациентов и % от общего количества пациентов	1124	100	541	48,1	209	18,6	93	8,3	147	13,1	86	7,7	48	4,3
Количество пациентов с отрицательным результатом исследования («нет роста»)	74	6,6	28	5,2	25	12,0	6	6,0	2	1,4	7	8,1	6	12,5
Количество пациентов с отрицательными для исследования образцами	9	0,8	1	0,2	3	1,4	0	0	0	0	5	5,8	0	0
Количество пациентов с положительным результатом исследования и частота выделения микроорганизмов	1041	92,6	512	94,6	181	86,6	87	93,5	145	98,6	74	86,0	42	87,5

Таблица 2. Распространённость мономикробных и полимикробных инфекций у пациентов с оИКМТ, включённых в анализируемые ММКИ

Показатель	Всего		РФ		Румыния		Украина		Латвия		Литва		Польша	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Мономикробные инфекции	565	54,3	273	53,3	97	53,6	60	69,0	74	51,0	41	55,4	20	47,6
оИКМТ с выделением 2 микроорганизмов	318	30,5	156	30,5	56	30,9	21	24,1	49	33,8	22	29,7	14	33,3
оИКМТ с выделением > 3 возбудителей	158	15,2	83	16,2	28	15,5	6	6,9	22	15,2	11	14,9	8	19,0
оИМТ с выделением только одного грамположительного возбудителя	500	48,0	248	48,4	77	42,5	50	57,5	69	47,6	38	51,4	18	42,9
оИМТ с выделением двух или более грамположительных возбудителей	135	13,0	64	12,5	10	5,5	6	6,9	34	23,4	16	21,6	5	11,9
оИМТ с выделением только одного грамотрицательного возбудителя	65	6,2	25	4,9	20	11,0	10	11,5	5	3,4	3	4,1	2	4,8
оИМТ с выделением двух или более грамотрицательных возбудителей	21	2,0	4	0,8	11	6,1	2	2,3	2	1,4	1	1,4	1	2,4
оИМТ с выделением ассоциации грам(+) и грам(-) возбудителей	320	30,7	171	33,4	63	34,8	19	21,8	35	24,1	16	21,6	16	38,1
оИКМТ, вызванные исключительно аэробами (одним или более)	1026	98,6	508	99,2	181	100,0	84	96,6	137	94,5	74	100,0	42	100,0
оИКМТ с выделением анаэробов (всего)	15	1,4	4	0,8	0	0,0	3	3,4	8	5,5	0	0,0	0	0,0
оИКМТ, вызванные исключительно анаэробами (одним или более)	9	0,9	3	0,6	0	0,0	2	2,3	4	2,8	0	0,0	0	0,0
Смешанные аэробно-анаэробные оИКМТ	6	0,6	1	0,2	0	0,0	1	1,1	4	2,8	0	0,0	0	0,0

При значительной распространённости оИКМТ, вызванных ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (30,7%), не удалось показать достоверных различий во встречаемости этого явления в разных странах: полученные результаты составили от 21,6 до 38,1% случаев.

Данные о распространённости различных видов микроорганизмов, выделенных у госпитализированных пациентов с оИКМТ в анализируемых ММКИ, представлены в табл. 3.

Согласно полученным результатам наиболее частым возбудителем оИКМТ в анализируемой популяции пациентов является *S.aureus*, который был выделен у 66,2% больных (от 59,5 до 70,7% в различных странах). Обращает на себя внимание примерно равная частота выделения данного микроорганизма, как в виде монокультуры (в общем, 49,8%), так и в ассоциациях (50,2%). Более того, данное соотношение в целом характерно для всех стран, участвовавших в ММКИ, за исключением Украины, где частота выделения золотистого стафилококка в монокультуре была существенно выше (71,2%), чем в ассоциациях (28,8%) (см. табл. 3).

Несмотря на то, что анализируемые ММКИ были направлены на изучение новых АБП для лечения оИКМТ, предположительно вызванных грамположительными бактериями, второе место по частоте выделения у пациентов данной популяции занимают представители семейства Enterobacteriaceae (см. табл. 3). Различные виды энтеробактерий выделены у 255 пациентов (24,5%), причем частота их обнаружения варьировала от 20 и 20,3% в Латвии и в РФ соответственно до 35,9% в Румынии. С учётом того, что в анализируемые ММКИ могли включаться только пациенты с оИКМТ, у которых при микроскопии окрашенного по Граму мазка клинического материала обнаруживались преимущественно грамположительные бактерии, в большинстве случаев энтеробактерии были выделены в составе ассоциаций с грамположительными микроорганизмами. В монокультуре они выделялись в общем только у 15,3% пациентов, с вариациями по разным странам от 0% в Польше и 13–14% в РФ, Румынии, Украине, Латвии до 17,6% в Литве (см. табл. 3).

Как и ожидалось, *S.pyogenes* занимал второе место среди грамположительных

Таблица 3. Распространённость основных бактериальных возбудителей оИКМТ у пациентов, включённых в анализируемые ММКИ

Возбудители оИКМТ	Всего		РФ		Румыния		Украина		Латвия		Литва		Польша	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i> :														
всего*	689	66,2	339	66,2	128	70,7	59	67,8	88	60,7	50	67,6	25	59,5
в монокультуре**	343	49,8	163	48,1	66	51,6	42	71,2	37	42,0	23	46,0	12	48,0
в ассоциациях**	346	50,2	176	51,9	62	48,4	17	28,8	51	58,0	27	54,0	13	52,0
Enterobacteriaceae:														
всего*	255	24,5	104	20,3	65	35,9	26	29,9	29	20	17	23	12	28,6
в монокультуре**	39	15,3	14	13,5	9	13,8	9	34,6	4	13,8	3	17,6	0	0,0
в ассоциациях**	216	84,7	90	86,5	56	86,2	17	65,4	25	86,2	14	82,4	12	100,0
<i>Streptococcus pyogenes</i> :														
всего*	201	19,3	126	24,6	6	3,3	1	1,1	36	24,8	27	36,5	5	11,9
в монокультуре**	71	35,3	44	34,9	4	66,7	0	0,0	12	33,3	10	37,0	1	20,0
в ассоциациях**	130	64,7	82	65,1	2	33,3	1	100,0	24	66,7	17	63,0	4	80,0
КНС:														
всего*	97	9,3	48	9,4	0	0,0	11	12,6	31	21,4	2	2,7	4	9,5
в монокультуре**	40	41,2	19	39,6	0	0,0	5	45,5	14	45,2	0	0,0	2	50,0
в ассоциациях**	57	58,8	29	60,4	0	0,0	6	54,5	17	54,8	2	100,0	2	50,0
<i>Acinetobacter</i> spp.:														
всего*	97	9,3	65	12,7	20	11,0	1	1,1	3	2,1	4	5,4	4	9,5
в монокультуре**	9	9,3	4	6,2	3	15,0	0	0,0	1	33,3	0	0,0	1	25,0
в ассоциациях**	88	90,7	61	93,8	17	85,0	1	100,0	2	66,7	4	100,0	3	75,0
<i>Enterococcus</i> spp.:														
всего*	92	8,8	35	6,8	17	9,4	6	6,9	14	9,7	10	13,5	10	23,8
в монокультуре**	15	16,3	7	20,0	2	11,8	1	16,7	1	7,1	1	10,0	3	30,0
в ассоциациях**	77	83,7	28	80,0	15	88,2	5	83,3	13	92,9	9	90,0	7	70,0
<i>Streptococcus</i> spp.:														
всего*	81	7,8	34	6,6	22	12,2	0	0,0	11	7,6	9	12,2	5	11,9
в монокультуре**	20	24,7	9	26,5	5	22,7	0	0,0	2	18,2	4	44,4	0	0,0
в ассоциациях**	61	75,3	25	73,5	17	77,3	0	0,0	9	81,8	5	55,6	5	100,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> :														
всего*	72	6,9	32	6,3	23	12,7	3	3,4	9	6,2	0	0,0	5	11,9
в монокультуре**	11	15,3	3	9,4	6	26,1	1	33,3	0	0,0	0	0,0	1	20,0
в ассоциациях**	61	84,7	29	90,6	17	73,9	2	66,7	9	100,0	0	0,0	4	80,0

**Примечание.** \* — указано общее количество выделенных культур и % пациентов, у которых выделен данный микроорганизм; \*\* — указано количество выделенных культур и % от количества выделенных изолятов данного вида.

**Таблица 4. Видовой состав микроорганизмов, выделенных при оИКМТ у пациентов, включённых в анализируемые ММКИ**

Микроорганизм	n	%*	Микроорганизм	n	%*
<i>Staphylococcus aureus</i>	689	40,0	<i>E.coli</i>	43	2,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	201	11,7	<i>Corynebacterium</i> spp.	28	1,6
КНС	99	5,7	<i>Morganella morganii</i>	18	1,0
<i>Acinetobacter</i> spp.	97	5,6	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	19	1,1
<i>Enterococcus</i> spp.	92	5,3	<i>Citrobacter</i> spp.	15	0,9
<i>Streptococcus</i> spp.	81	4,7	<i>Providencia</i> spp.	8	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	72	4,2	<i>Bacteroides fragilis</i>	7	0,4
<i>Enterobacter</i> spp.	72	4,2	<i>Alcaligenes faecalis</i>	5	0,3
<i>Klebsiella</i> spp.	68	3,9	<i>Pseudomonas</i> spp.	5	0,3
<i>Proteus</i> spp.	56	3,3	<i>Serratia</i> spp.	5	0,3

**Примечание.** \* — % от общего количества выделенных изолятов.

возбудителей оИКМТ (и 3-е ранговое место в целом). Бета-гемолитический стрептококк серогруппы А (БГСА) был выделен в общем у 201 пациента с оИКМТ (19,3%). Однако отмечены существенные различия в частоте выделения данного возбудителя в разных странах — от единичных изолятов в Украине и в Румынии до 25% в РФ и Латвии и до 36,5% в Литве. В странах с высокой частотой обнаружения БГСА данный микроорганизм примерно в 2/3 случаев выделялся в составе ассоциаций и только в 1/3 случаев — в виде монокультуры (соотношение по всем странам — 64,7 и 35,3% соответственно) (см. табл. 3).

Существенно реже (более чем в 2 раза реже, чем *S.pyogenes*, и в 7 раз реже, чем *S.aureus*) у пациентов с оИКМТ выделялись КНС (у 97 больных — 9,3%), *Enterococcus* spp. (у 92 больных — 8,8%) а также *Streptococcus* spp. (у 81 пациента — 7,8%). Все указанные микроорганизмы были расценены исследователями как имеющие клиническое значение в этиологии оИКМТ у соответствующих пациентов.

Частота выделения КНС отличалась значительной вариабельностью в различных странах. Так, в Румынии и в большинстве случаев в Литве КНС не рассматривались в качестве этиологических агентов оИКМТ, тогда как в РФ, Украине и Польше они считались значимыми возбудителями примерно у 10% больных, а в Латвии более чем у 20% пациентов. Во всех странах со значительной частотой выделения КНС примерно в 40% случаев они присутствовали в виде монокультуры.

Штаммов *Streptococcus* spp. не было выделено в Украине, таким образом, в данной стране практически отсутствуют оИКМТ стрептококковой этиологии у госпитализированных пациентов, включённых в анализируемые ММКИ. В остальных странах частота выделения *Streptococcus* spp. составляла от 7 до 12%. Примечательно, что в большинстве случаев стрептококки выделялись в составе ассоциаций с другими видами микроорганизмов (см. табл. 3).

Частота выделения энтерококков от пациентов с оИКМТ в анализируемой популяции составила

от 7 до 24% в различных странах (в общем — 8,8%). Обращает на себя внимание, что энтерококки, как и *Streptococcus* spp., в подавляющем большинстве случаев были выделены в ассоциации с другими видами микроорганизмов (см. табл. 3).

Кроме того, у 97 больных (9,3%) были изолированы штаммы *Acinetobacter* spp., а у 72 пациентов (6,9%) — штаммы синегнойной палочки (см. табл. 3). Учитывая требования протоколов анализируемых ММКИ о включении пациентов с обязательной грамположительной этиологией оИКМТ неудивительно, что в подавляющем большинстве случаев (91 и 85% соответственно) штаммы *Acinetobacter* spp. и *P.aeruginosa* были выделены в составе микробных ассоциаций. Распространённость этих возбудителей при оИКМТ значительно варьировала в различных странах. Штаммы *Acinetobacter* spp. обнаруживались в единичных случаях у пациентов в Украине и в Латвии, однако в Польше, Румынии и в РФ частота выделения этих микроорганизмов достигала 10% и более. Аналогичная картина отмечена и в отношении *P.aeruginosa*. Синегнойная палочка практически не встречалась при оИКМТ у пациентов в Украине и в Литве, но составляла от 6% в РФ и Латвии до 12—13% в Польше и Румынии (см. табл. 3).

Частота встречаемости выделенных микроорганизмов, не отнесённых к вышеописанным группам (всего 12 видов), была статистически незначимой, т.е. находилась в пределах допустимой статистической ошибки ( $\leq 1\%$  от общего числа пациентов с положительными результатами микробиологического исследования).

Анализ видовой структуры всех выделенных возбудителей (1723 изолята) показал, что частота выделения грамположительных и грамотрицательных бактерий составила 70% (1208 штаммов) и 30% (514 изолятов) соответственно. Всего было идентифицировано 120 различных видов микроорганизмов (66 видов грамположительных и 53 вида грамотрицательных бактерий). Среди всех изолятов 1702 штамма составили аэробные бактерии и 21 штамм — анаэробы. Видовой состав основных выделенных возбудителей представлен в

Таблица 5. Распространённость штаммов MRSA у пациентов с оИКМТ, включённых в анализируемые ММКИ

Возбудители оИКМТ	Всего		РФ		Румыния		Украина		Латвия		Литва		Польша	
	н	%	н	%	н	%	н	%	н	%	н	%	н	%
Всего пациентов с положительным результатом исследования	1041	—	512	—	181	—	87	—	145	—	74	—	42	—
Частота выделения MRSA у пациентов в монокультуре*	108	10,4	50	9,8	40	22,1	1	1,1	2	1,4	10	13,5	5	11,9
в ассоциациях*	44	40,7	18	36,0	17	42,5	0	0,0	1	50,0	5	50,0	3	60,0
Всего штаммов <i>S.aureus</i>	64	59,3	32	64,0	23	57,5	1	100,0	1	50,0	5	50,0	2	40,0
Доля MRSA среди всех <i>S.aureus</i>	689	—	339	—	128	—	59	—	88	—	50	—	25	—
	108	15,7	50	14,7	40	31,3	1	1,7	2	2,3	10	20,0	5	20,0

Примечание. \* — указано число выделенных штаммов MRSA и частота выделения MRSA в монокультуре или в ассоциациях.

табл. 4. Обращает на себя внимание тот факт, что большинство идентифицированных видов микроорганизмов (74 культуры или 62% от всей коллекции) были выделены только у 1—3 пациентов каждый, что в сумме составило всего 9% от общего числа полученных изолятов. Присутствие в рассматриваемой популяции пациентов именно этих микроорганизмов, в целом, можно расценить как феномен. Только 30 видов микроорганизмов были выделены более чем у 1% пациентов каждый, но в сумме они составили 91% всех изолятов. И, наконец, больше двух третей (68%) от общего количества изолятов были представлены всего 6 различными микроорганизмами.

Доминирующим возбудителем оИКМТ являлся *S.aureus*, составивший 40% от количества всех выделенных изолятов. Штаммы *S.pyogenes* и других видов *Streptococcus* spp. составили 11,7 и 4,7% соответственно. Более 5% в структуре всех выделенных возбудителей составляют КНС, *Acinetobacter* spp. и *Enterococcus* spp. Остальные виды микроорганизмов составляют менее 5% от общего числа изолятов (см. табл. 4).

Учитывая, что доминирующим возбудителем оИКМТ является золотистый стафилококк, а наиболее значимой проблемой резистентности *S.aureus* является резистентность к метицилину, была проанализирована распространённость штаммов MRSA в анализируемой популяции пациентов. Результаты анализа представлены в табл. 5. Полученные результаты свидетельствуют, что инфекции, вызванные MRSA, встречаются у 10,4% пациентов в общей популяции. При этом в 40,7% случаев MRSA выделяется в монокультуре, т. е. является единственным возбудителем оИКМТ. Данные по отдельным странам показывают, что частота выделения MRSA значительно отличается в различных регионах.

Так, в Украине и в Латвии оИКМТ, вызванные MRSA, отмечаются только у единичных пациентов, и штаммы MRSA составляют небольшой процент среди всех микроорганизмов, выделенных при оИКМТ (см. табл. 5). В РФ MRSA-инфекция выявляется у 9,8% пациентов, в Польше — у 11,9%, а в Литве — у 13,5% больных. Доля MRSA среди всех изолированных *S.aureus* составляет 14,7, 20 и 20% в РФ, Литве и Польше соответственно. Наибольшая частота выделения штаммов MRSA отмечена в Румынии, где инфекции, вызванные этим микроорганизмом отмечены у 22,1% пациентов, а среди всех штаммов золотистого стафилококка доля MRSA составляет 31,3%. Частота MRSA в Румынии достоверно выше, чем во всех других странах, а в Украине и в Латвии она достоверно ниже по сравнению с РФ, Литвой и Польшей.

### Обсуждение результатов

При всей очевидной простоте клинической диагностики ИКМТ, микробиологическая диагнос-

тика и оценка эффективности АБП для лечения оИКМТ в клинических исследованиях представляют немало сложностей и поводов для споров.

Основной целью микробиологического исследования при оИКМТ является определение основного возбудителя(-ей), вызывающего инфекционный процесс и препятствующего репарации тканей. Однако колонизации открытых ран различными видами микроорганизмов крайне осложняет возможность дифференциации контаминантов и истинных возбудителей инфекционного процесса. Выделение нескольких видов микроорганизмов в ассоциациях также требует оценки вероятной роли каждого из них в развитии инфекционного процесса. Считается, что наиболее вирулентными среди аэробных бактерий и, следовательно, наиболее значимыми этиологическими агентами оИКМТ являются *S.aureus*, *S.pyogenes*, *P.aeruginosa* и энтеробактерии [1].

Общепризнанным является тот факт, что для получения достоверных результатов микробиологического исследования при оИКМТ необходимо получать биоптаты жизнеспособных тканей из глубины раны или аспират/гноя из «закрытого» очага инфекции.

В анализируемых нами ММКИ отрицательные результаты микробиологического исследования (отсутствие роста микроорганизмов) были получены всего у 74 (6,6%) больных, что можно считать вполне приемлемым показателем. Кроме того, данный показатель свидетельствует о правильном выборе протокола взятия клинического материала для микробиологического исследования.

Наибольшее количество отрицательных результатов микробиологического исследования было отмечено в Румынии (у 25 из 209 пациентов — 12,0%) и в Польше (6/48 — 12,5%). Здесь стоит отметить, что в обеих странах в исследованиях были задействованы микробиологические лаборатории, входящие в единый лабораторный холдинг и, возможно, полученные данные связаны с некоторыми общими для них особенностями процедур микробиологического исследования.

Одним из ключевых моментов при проведении ММКИ с использованием региональных или центральных микробиологических лабораторий является организация доставки клинического материала из исследовательских центров в удалённую региональную или центральную лабораторию. Известно, что даже при использовании транспортных средств длительные сроки от момента взятия материала до начала проведения микробиологического исследования приводят к изменению спектра выделяемых возбудителей вследствие гибели наиболее «привередливых» микроорганизмов (некоторых стрептококков, анаэробов). В нашем исследовании только у 8 пациентов (0,8%) образцы клинического мате-

риала оказались непригодными для микробиологического исследования в соответствии с процедурами исследования (доставлены в региональную микробиологическую лабораторию более чем через 48 часов от момента получения материала). Это подтверждает приемлемость выбора условий транспортировки для максимальной сохранности жизнеспособности микроорганизмов. Доля непригодных для исследования образцов, доставленных в лабораторию более чем через 48 часов от момента взятия, была наибольшей в Литве (5,8%), что было связано с логистическими особенностями организации исследований в этой стране. На данный факт следует обязательно обращать внимание при выборе исследовательских центров и региональной лаборатории в Литве. В любом случае, количество образцов, анализ которых был невозможен по причине несвоевременной доставки в лабораторию, либо потере при пересылке составлял в нашем случае заметно меньше 15%, которые являются максимально приемлемой величиной для клинических испытаний.

В целом, частота выявления микроорганизмов при оИКМТ в анализируемых нами ММКИ составила 92,6% (от 86 до 98,6% в разных странах), что является очень хорошим результатом для подобных исследований.

В то же время все анализируемые ММКИ имели целью отбор пациентов с оИКМТ, вызванными грамположительными бактериями. Однако среди включённых пациентов у 8,2% были выделены только грамотрицательные патогены, а у 0,9% — исключительно анаэробы. Таким образом, у 9,1% больных результаты микробиологического исследования клинического материала, взятого на исходном визите, не соответствовали целям отбора исследуемой популяции. С одной стороны, это свидетельствует о достаточно высоком уровне интерпретации в медицинских центрах исходных микробиологических и клинических параметров, с другой стороны, эти данные необходимо учитывать при планировании размера выборки в подобных клинических исследованиях.

Наиболее высокая частота выделения из клинического материала только грамотрицательных микроорганизмов отмечена в Румынии (17,1%), что в совокупности с большим числом отрицательных результатов исследования (12%), несомненно, требует дополнительного анализа и выявления возможных причин получения подобных результатов. При этом нельзя исключить наличие проблем либо с отбором пациентов на уровне исследовательских центров и соблюдением правил взятия клинического материала, либо с выполнением дальнейших этапов микробиологического исследования. Однако наиболее вероятной причиной получения подобного результата, по наше-



му мнению, является более активное, чем в других странах ЦВЕ, использование в Румынии антибиотиков на догоспитальном этапе, что приводило к тому, что грамположительные микроорганизмы обнаруживались в мазке при включении пациента, но не вырастали в культуре в результате действия антибиотика.

В анализируемых нами ММКИ у пациентов с оИКМТ при строгом соблюдении единой унифицированной процедуры взятия клинического материала для микробиологического исследования у 9,3% больных были выделены КНС, а у 8,8% пациентов — *Enterococcus* spp. Учитывая низкую вирулентность КНС и энтерококков, а также частое выделение их в составе микробных ассоциаций, а не в монокультуре, некоторые эксперты не рассматривают их в качестве самостоятельных этиологических агентов оИКМТ [1].

Однако следует отметить, что все штаммы КНС и *Enterococcus* spp, внесённые в анализируемую базу данных, рассматривались исследователями как возбудители оИКМТ. Показатели частоты выделения энтерококков и, особенно, КНС значительно варьировали в разных странах (от 7 до 24% и от 0 до 20% соответственно). Примечательно, что в нашем исследовании в странах со значительной частотой выделения КНС, эти микроорганизмы почти в половине случаев присутствовали в виде монокультуры, т. е., по мнению исследователей, именно КНС выступали в роли возбудителей оИКМТ.

По данным различных международных клинических и эпидемиологических исследований, включая исследования, проведённые в последние годы, энтерококки и КНС входят в спектр потенциальных возбудителей оИКМТ, особенно у пациентов с нозокомиальными раневыми инфекциями и наличием сопутствующих состояний и факторов риска (диабет, имплантаты, иммуносупрессия, предшествующее применение АБП) [7—13, 16, 17, 21—26].

Лидирующими возбудителями оИКМТ, бесспорно, являются *S.aureus* и *S.pyogenes* [7—13, 16, 23, 25]. По данным ММКИ новых АБП, у пациентов с оИКМТ, предположительно вызванными грамположительными бактериями, доля *S.aureus* и *Streptococcus* spp. в такой популяции пациентов может достигать 90% [27]. В анализируемых нами исследованиях удалось добиться практически такого же высокого показателя: *S.aureus*, *S.pyogenes* и *Streptococcus* spp. были выделены у 66,2, 19,3 и 7,8% пациентов соответственно, при этом у части пациентов отмечались ассоциации *S.aureus* + *S.pyogenes* или *S.aureus* + *Streptococcus* spp., что составило соответственно 5,5 и 2,5% от общего числа пациентов с положительными результатами микробиологического исследования.

В то время как *S.aureus* являлся доминирующим возбудителем оИКМТ во всех странах, поч-

ти в половине случаев он был единственным этиологическим агентом этих инфекций. Частота выделения БГСА и *Streptococcus* spp. значительно варьировала в различных странах, и в большинстве случаев эти микроорганизмы выявлялись в составе ассоциаций. Как уже упоминалось выше, в некоторых случаях низкая частота обнаружения *S.pyogenes* при оИКМТ может быть связана со сложностью выделения данного микроорганизма из очага инфекции, даже при получении биоптата ткани [14, 15].

Результаты анализа базы данных также указывают на роль грамотрицательных бактерий (*Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* spp. и *P.aeruginosa*) в этиологии оИКМТ у госпитализированных пациентов в странах Центральной и Восточной Европы. Инфекции, обусловленные ассоциацией грамположительных и грамотрицательных возбудителей, были отмечены у 30,7% больных. Частота выявления таких ассоциаций была ниже в Украине, Латвии и Литве, однако в РФ, Румынии и Польше составляла 30—40% случаев. Эти данные следует учитывать при статистическом планировании исследований при оИКМТ в странах Центральной и Восточной Европы для получения достаточного количества пациентов с грамположительными возбудителями. Кроме того, при планировании ММКИ для лечения оИКМТ следует учитывать высокую частоту микстинфекций и предусматривать возможность назначения АБП, активного против грамотрицательных возбудителей, включая штаммы *Acinetobacter* spp. и синегнойной палочки с учётом имеющихся локальных эпидемиологических данных о чувствительности различных грамотрицательных бактерий к антибиотикам.

Основную проблему резистентности среди грамположительных возбудителей оИКМТ в странах Восточной Европы составляет распространение штаммов MRSA. Ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE) распространены в США, однако пока не являются проблемой для Европы [28].

По результатам анализа объединённой базы данных 5 ММКИ, выполненных в странах Центральной и Восточной Европы оказалось, что доля MRSA среди всех штаммов *S.aureus* в общем составила 15,7%. оИКМТ, обусловленные MRSA, были выявлены у 10,4% пациентов. Были отмечены значительные различия в частоте выделения MRSA в разных странах. Можно предположить, что в центрах, расположенных в Украине и Латвии, MRSA не являются проблемой, в то время как в РФ, Литве, Польше и, особенно, в Румынии метициллинорезистентные стафилококки составляют от 14,7 до 31,3% среди всех штаммов данного вида. Полученные в нашем исследовании результаты анализа распространённости

MRSA, в целом, ниже опубликованных показателей резистентности к метициллину среди штаммов *S. aureus*, выделенных при оИКМТ [1, 12, 15, 29, 30]. В анализируемых нами ММКИ не стояла задача отбора пациентов с оИКМТ, вызванными MRSA. Однако при планировании клинических исследований новых АБП при оИКМТ, предположительно или доказанно вызванных MRSA, следует учитывать различия в распространённости этих штаммов в различных странах Центральной и Восточной Европы, а также предусматривать дополнительные процедуры отбора больных для обеспечения быстрого набора пациентов в исследование.

По результатам анализа микробиологических данных, полученных в рамках проведения ММКИ в 6 странах Центральной и Восточной Европы можно сделать вывод, что стратегия, использованная для выделения и идентификации патогенных культур, в целом, показала свою правильность. Довольно высокий технологический и научный уровень региональных лабораторий позволил с высокой достоверностью и достаточно быстро провести анализ поступавшего клинического материала. С другой стороны, выбранная логистическая схема, включающая правильный выбор курьерской службы и режима транспортировки клинического материала, также позволила свести потери к минимуму. Нам представляется, что всего 7,4% негативных или непригодных к дальнейшему исследованию образцов — это достаточно низкое значение. С другой стороны, выделение у 90,9% пациентов с положительными результатами микробиологического исследования грамположительных микроорганизмов в монокультуре или в ассоциациях, что отвечало требованиям анализируемых ММКИ, свидетельствует о высокой медицинской и технической квалификации участвовавших в них исследовательских центров. Довольно высокая презентабельность полученной коллекции микроорганизмов указывает на то, что проведение аналогичных ММКИ в странах Центральной и Восточной Европы позволяет исследовать новые АБП на фоне специфичного для данного региона эпидемиологического фона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Жуков А. В. с соавт. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М.: Боргес, 2009.
2. Stevens D. L., Bisno A. L., Chambers H. F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. Clin Infect Dis 2005, 41: 1373—1406.
3. Pallin D. J., Egan D. J., Pelletier A. J. et al. Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Emerg Med 2008, 51: 291—298.
4. Rogers R. L., Perkins J. Skin and soft tissue infections. Prim Care 2006, 33: 697—710.

## Заключение

Представленные результаты анализа спектра бактериальных патогенов, выделенных у пациентов, принимавших участие в ММКИ новых АБП для лечения оИКМТ, предположительно вызванных грамположительной или смешанной флорой, позволяют получить адекватное представление о микробном пейзаже, характерном для участников подобных клинических исследований в странах Центральной и Восточной Европы. Применение адекватной процедуры взятия клинического материала для микробиологического исследования при оИКМТ, использование соответствующих транспортных сред, надлежащая организация доставки клинического материала из исследовательских центров в региональные лаборатории позволяют минимизировать долю пациентов, данные которых не могут быть использованы для оценки микробиологической эффективности исследуемых АБП.

Высокий уровень медицинской и технической квалификации исследовательских центров и региональных лабораторий позволяет эффективно проводить в странах ЦВЕ клинические исследования новых АБП при оИКМТ и получать достоверные результаты микробиологической эффективности исследуемых препаратов.

Выявленные при проведении анализа микробиологических результатов ММКИ особенности этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей оИКМТ у пациентов в странах Центральной и Восточной Европы дают возможность адекватного расчёта размера выборки и обоснованного принятия решения об участии исследовательских центров из этих стран при планировании подобных исследований.

Несмотря на то, что данная работа была ограничена анализом только микробиологических данных, полученных в однотипных ММКИ у пациентов с оИКМТ в странах Центральной и Восточной Европы, ее результаты представляют несомненный практический интерес для компаний, занимающихся разработкой новых АБП и проведением клинических исследований при данной нозологии.

5. Dryden M. S. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. Int J Antimicrob Agents 2009, 34: Suppl 1: S2—7.
6. Pulgar S., Mehra M., Quintana A., Kempel A. The epidemiology of hospitalized cases of skin and soft tissue infection in Europe. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008, Barcelona, Spain, Abstr. P821.
7. Doern G. V., Jones R. N., Pfaller M. A. et al. Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis. 1999; 34: 65—72.
8. Jones M. E., Schmitz F. J., Fluit A. C. et al. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections during 1997 from an international surveillance program. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999; 18: 403—408.

9. Jones M. E., Karlowsky J. A., Draghi D. C. et al. Epidemiology and antibiotic susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22: 406–419.
10. Bowler P. G., Duerden B. I., Armstrong D. G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 244–269.
11. Fung H. B., Chang J. Y., Kuczynski S. A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Drugs*. 2003; 63: 1459–1480.
12. Rennie R. P., Jones R. N., Mutnick A. H. et al. Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003; 45: 287–293.
13. Jodrá V. M., Pérez C. D., Soler L. S. et al. 2006. Results of the Spanish national nosocomial infection surveillance network (VICONOS) for surgery patients from January 1997 through December 2003. *Am J Infect Control* 2003; 34: 134–141.
14. May A. K., Stafford R. E., Bulger E. M. et al. Treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Surg Infect*. 2009; 10: 5: 467–499.
15. Eron L. J., Lipsky B. A., Low D. E. et al. Expert panel on managing skin and soft tissue infections. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 Suppl 1: i3–17.
16. Moet G. J., Jones R. N., Biedenbach D. J. et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 7–13.
17. Sader H. S., Mallick R., Kuznik A. et al. Use of *in vitro* susceptibility and pathogen prevalence data to model the expected clinical success rates of tigecycline and other commonly used antimicrobials for empirical treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30 : 6: 514–520.
18. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 562–573.
19. Cosgrove S. E., Sakoulas G., Perencevich E. N. et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53–59.
20. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Uncomplicated and complicated skin and skin structure infections: Developing antimicrobial drugs treatment. Rockville, MD., 1998.
21. Sjolund M., Kahlmeter G. Staphylococci in primary skin and soft tissue infections in a Swedish county. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40: 11–12: 894–898.
22. Shittu A., Lin J., Morrison D., Kolawole D. Isolation and molecular characterization of multiresistant *Staphylococcus sciuri* and *Staphylococcus haemolyticus* associated with skin and soft tissue infections. *J Med Microbiol*. 2004; 53: Pt 1: 51–55.
23. Cornia P. B., Davidson H. L., Lipsky B. A. The evaluation and treatment of complicated skin and skin structure infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9: 5: 717–730.
24. Dhawan B., Gadepalli R., Kapil A. *In vitro* activity of daptomycin against *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates associated with skin and soft tissue infections: first results from India. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 65: 2: 196–198.
25. Eagye K. J., Kim A., Laohavaleeson S. et al. Surgical site infections: does inadequate antibiotic therapy affect patient outcomes? *Surg Infect (Larchmt)*. 2009; 10: 4: 323–331.
26. Owens R. C. Jr, Lamp K. C., Friedrich L. V., Russo R. Postmarketing clinical experience in patients with skin and skin-structure infections treated with daptomycin. *Am J Med* 2007; 120: 10: Suppl 1: S6–12.
27. Jauregui L. E., Babazadeh S., Seltzer E. et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 10: 1407–1415.
28. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). EARSS Annual Report 2008. On-going surveillance of *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *E.coli*, *E.faecium*, *E.faecalis*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*. [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008\\_final\\_tcm61-65020.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf)
29. Lipsky B. A., Weigelt J. A., Gupta V., Killian A., Peng M. M. Skin, soft tissue, bone, and joint infections in hospitalized patients: epidemiology and microbiological, clinical, and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 11: 1290–1298.
30. Weigelt J., Itani K., Stevens D. et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 6: 2260–2266.