

# Pozaszpitalne zakażenia szczepami gronkowca złocistego opornego na metycylinę – ewolucja szczepów czy działanie jatrogenne?

Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – evolution of the strains or iatrogenic effects?

Izabela Błazewicz, Wioletta Barańska-Rybak, Roman Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2014, 101, 181–186  
DOI: 10.5114/dr.2014.43807

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
gronkowiec złocisty,  
antybiotykooporność, czynniki  
wirulencji, CA-MRSA,  
HA-MRSA.

**KEY WORDS:**  
*Staphylococcus aureus*, antibiotic  
resistance, virulence factors,  
CA-MRSA, HA-MRSA.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
Izabela Błazewicz  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7  
faks: +48 791 002 315  
e-mail: izabela.blazewicz@wp.pl

## STRESZCZENIE

Gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*) jest Gram-dodatnią bakterią, która może powodować różne choroby, od zakażeń skóry do zagrażających życiu infekcji, takich jak martwicze zapalenie płuc, bakteremia, zapalenie wsierdza i zespół wstrząsu toksycznego. Oporne na metycylinę szczepy gronkowca złocistego (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) powodują endemię w szpitalach na świecie i są jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności w społeczeństwie. Infekcje wywołane przez szpitalne szczepy MRSA (ang. *health care-associated MRSA* – HA-MRSA) dotyczą głównie chorych z obniżoną odpornością i po zabiegach chirurgicznych. Pozaszpitalne szczepy MRSA (ang. *community-associated MRSA* – CA-MRSA) występują często u osób zdrowych i powodują w niektórych krajach epidemie, co może sugerować ich większą zjadliwość i łatwość rozprzestrzeniania w porównaniu z HA-MRSA. Kryteria wymagane do rozpoznania pozaszpitalnego zakażenia MRSA według Amerykańskiego Centrum Prewencji i Kontroli Chorób Bakteryjnych obejmują: uzyskanie dodatniego posiewu MRSA pobranego od pacjenta w ciągu 48 godzin od przyjęcia do szpitala, brak hospitalizacji, operacji czy pobytu w zakładzie opieki długoterminowej w ciągu ostatniego roku oraz brak wkluc centralnych i innych urządzeń medycznych naruszających ciągłość skóry. Pomimo postępu w zrozumieniu patogenyzy infekcji wywołanych przez CA-MRSA, a także identyfikacji czynników wirulencji i pojawienia się nowych metod terapeutycznych, nasza wiedza jest nadal niepełna. Izolacja CA-MRSA, a także powszechny problem infekcji MRSA w środowiskach szpitalnych podkreśla pilną potrzebę znalezienia nowych możliwości leczenia lekoopornych zakażeń wywołanych przez gronkowca złocistego.

## ABSTRACT

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is a Gram-positive bacterium capable of causing various diseases, from skin infections to life-threatening necrotizing pneumonia, bacteraemia, endocarditis and toxic shock syn-

drome. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is endemic in hospitals worldwide and is a major cause of human morbidity and mortality. Healthcare-associated MRSA (HA-MRSA) infections occur in individuals with a compromised immune system and people with prior surgery. Community-associated MRSA (CA-MRSA) infections often occur in healthy individuals and are epidemic in some countries, which may suggest that those strains are more virulent and transmissible than HA-MRSA. According to the Center for Disease Control and Prevention, a case of MRSA infection is community acquired when it is diagnosed in an outpatient or within 48 hours of hospitalization if the patient lacks the following traditional risk factors for MRSA infection: receipt of hemodialysis, surgery, residence in a long-term care facility, or hospitalization during the previous year; the presence of an indwelling catheter or a percutaneous device at the time culture samples were obtained. Although progress has been made toward understanding emergence of CA-MRSA, virulence factors and treatment options, our knowledge remains incomplete. The recent occurrence of CA-MRSA in addition to the widespread problem of MRSA in hospitals has underlined the high urgency to find novel treatment options for drug-resistant *S. aureus*.

---

## WPROWADZENIE

Gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*) jest główną przyczyną zakażeń bakteryjnych u ludzi na świecie. Stanowi on czynnik etiologiczny wielu chorób, do których należą m.in. zakażenia skóry i tkanek miękkich (czyraki i ropnie skóry, gronkowcowe złuszczone zapalenie skóry), a także zagrażające życiu martwicze zapalenie płuc czy zespół wstrząsu toksycznego. Szacuje się, że około 10–30% osób jest nosicielami gronkowca złocistego, głównie w obrębie nozdrzy przednich, błon śluzowych lub skóry [1, 2]. Mniejszy odsetek populacji stanowią nosiciele gronkowca złocistego opornego na metycylinę (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA). Osoby skolonizowane są bardziej narażone na rozwój infekcji gronkowcowych, jednak większość z nich nie ma objawów choroby [3]. Kolonizacja gronkowcem złocistym jest powszechna wśród osób uzależnionych od narkotyków, chorych na cukrzycę, poddawanych hemodializie oraz osób z zespołem nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS). *Staphylococcus aureus* ma dużą zdolność do nabywania oporności na antybiotyki. W ciągu 10 lat od wprowadzenia penicyliny odnotowano szczepy gronkowca złocistego oporne na  $\beta$ -laktamy [4].

## GRONKOWIEC ZŁOCISTY OPORNY NA METYCYLINĘ

Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę został po raz pierwszy opisany w 1961 roku [5]. Szczep MRSA rozprzestrzenił się w krótkim czasie na ca-

łym świecie i jest obecnie powszechnie izolowany w większości szpitali i placówek opieki zdrowotnej krajów uprzemysłowionych. Do czynników ryzyka rozwoju infekcji spowodowanej przez MRSA należą: kolonizacja MRSA, infekcja wywołana przez szczepy MRSA w wywiadzie, niedawne lub częste stosowanie antybiotyków, choroby skóry o nawracającym przebiegu, zakażenie skóry i tkanek miękkich odporne na leczenie antybiotykami  $\beta$ -laktamowymi, a także hospitalizacja, zabiegi chirurgiczne, cukrzyca, dializoterapia i schyłkowa niewydolność nerek w wywiadzie [6]. Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę zgodnie z definicją jest niewrażliwy na wszystkie antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, a więc penicyliny, cefalosporyny, preparaty skojarzone z inhibitarami, karbapenemy. Oporność na metycylinę może mieć dwojaki charakter: homogeny, gdy wszystkie komórki danej populacji gronkowca oznaczone w badaniach *in vitro* wykazują fenotyp oporności, lub heterogeny, gdy tylko część komórek danej populacji ma fenotyp oporności. Klinicznie zarówno szczepy heterogennej, jak i homogennej oporności na metycylinę są odporne na wszystkie antybiotyki  $\beta$ -laktamowe. Zjawisko to nie wiąże się z produkcją penicylinaz, ale jest spowodowane obecnością w ścianie komórkowej białka wiążącego penicylinę 2a (ang. *penicillin binding protein 2a* – PBP2a), produktu genu *mecA*, wchodzącego w skład kompleksu noszącego nazwę SCC<sub>mec</sub> (ang. *Staphylococcal cassette chromosome mec*). Białko PBP2a jest transpeptydazą o małym powinowactwie do  $\beta$ -laktamów. Katalizuje reakcję transpeptydacji peptydoglikanów, co umożliwia syntezę ściany komórkowej także

w obecności  $\beta$ -laktamów. Ponadto PBP2a nie jest hamowane przez antybiotyki  $\beta$ -laktamowe z powodu obniżonego do nich powinowactwa. Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę jest niewrażliwy również na tetracykliny, często na makrolidy, linkozamidy, ciprofloksacynę i aminoglikozydy. Szczepy te są wrażliwe na glikopeptydy, linezolid oraz daptomycynę. Zanotowano pojawienie się szczepów o obniżonej wrażliwości (ang. *vancomycin intermediate S. aureus* – VISA) i pełnej oporności (ang. *vancomycin resistant S. aureus* – VRSA) na glikopeptydy [7].

### SZPITALNE SZCZEPY MRSA

Infekcje wywołane przez MRSA tradycyjnie omawiane są w kontekście zakażeń wewnątrzszpitalnych i dotyczą w głównej mierze chorych po zabiegach chirurgicznych, dializowanych, przebywających na oddziałach intensywnej terapii. Szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę izolowane od pacjentów szpitalnych (ang. *health care-associated MRSA* – HA-MRSA) są z definicji wielooporne, najczęściej niewrażliwe na tetracykliny, aminoglikozydy, makrolidy, linkozamidy, fluorochinolony, chloramfenikol, kwas fusydowy, rifampicynę. Opisano szczepy odporne na wankomycynę, linezolid i daptomycynę. Proces nabywania odporności jest niezwykle dynamiczny, w ostatnich latach opisano subpopulację gronkowca złocistego FA-MRSA (ang. *farm-MRSA*), którą wyizolowano od zwierząt hodowlanych, a obecnie jest ona również przyczyną zakażeń u ludzi [8].

### POZASZPITALNE SZCZEPY MRSA

Pod koniec lat 90. ubiegłego wieku wyizolowano również nowe szczepy bakterii u osób bez wcześniejszego kontaktu ze służbą zdrowia. Pierwsze przypadki infekcji wywołane przez pozaszpitalne szczepy MRSA (ang. *community-associated MRSA* – CA-MRSA) odnotowano na początku lat 90. ubiegłego stulecia w Australii u pacjentów zamieszkujących obszary słabo zaludnione i niemających dostępu do ośrodków medycznych [9]. W Stanach Zjednoczonych w latach 1997–1999 stwierdzono cztery przypadki zgonów z powodu posocznicy i martwiczego zapalenia płuc wywołanych przez MRSA u zdrowych dzieci, które nie miały kontaktu ze służbą zdrowia [10]. Wkrótce potem zidentyfikowano szczepy CA-MRSA wśród więźniów [11], homoseksualistów [12], sportowców [13], wojskowych [11], dzieci w ośrodkach opieki dziennej [14]. W ciągu ostatniej dekady szczepy CA-MRSA wywołały pandemię zakażeń skóry i tkanek miękkich. Szczególnie wyraźnie widoczne jest to w Stanach Zjednoczonych, gdzie CA-MRSA

jest najczęstszą przyczyną zakażeń skóry i tkanek miękkich [15]. Zwiększającą się liczbę infekcji wywołanych przez pozaszpitalne szczepy MRSA stwierdza się również w innych krajach [16]. Szczepem, który powoduje niemal wszystkie zakażenia CA-MRSA w Stanach Zjednoczonych, jest USA300 (ST8), nie jest on jednak powszechnie izolowany w innych krajach. W Europie infekcje CA-MRSA są spowodowane przez szczepy ST80, które nie są ściśle powiązane z USA300 i nie rozprzestrzeniają się w sposób epidemiczny [17]. Szczepy CA-MRSA powodują zakażenia nawet w przypadku braku kolonizacji jamy nosowej [6]. Ponadto gardło, okolica pachowa i pachwinowa oraz okołoodbytnicza mogą być kolonizowane przez gronkowca złocistego i stanowić potencjalne źródło kolonizacji przez CA-MRSA. Najbardziej powszechną drogą transmisji jest kontakt bezpośredni oraz przedmioty codziennego użytku.

Kryteria wymagane do rozpoznania pozaszpitalnego zakażenia MRSA według Amerykańskiego Centrum Prewencji i Kontroli Chorób Bakteryjnych obejmują: uzyskanie dodatniego posiewu MRSA pobranego od pacjenta w ciągu 48 godzin od przyjęcia do szpitala, brak hospitalizacji, operacji czy pobytu w zakładzie opieki długoterminowej w ciągu ostatniego roku oraz brak wkluc centralnych i innych urządzeń medycznych naruszających ciągłość skóry [18]. Zastosowanie powyższej definicji w identyfikacji szczepów CA-MRSA wymaga modyfikacji z wielu względów. Obecnie CA-MRSA staje się stopniowo szczepem szpitalnym. Ponadto wyodrębniono grupy wysokiego ryzyka wystąpienia zakażenia CA-MRSA, do których należą dzieci, sportowcy, więźniowie, wojskowi, homoseksualiści oraz pacjenci przebywający na oddziałach ratunkowych.

Szczepy CA-MRSA mogą być przyczyną wielu chorób. Do najczęstszych należą zakażenia skóry i tkanek miękkich, stanowiące około 90% przypadków. Wśród nich przeważają ropnie i zapalenie tkanki podskórnej [19]. Zmiany we wczesnej fazie mogą przypominać ugryzienie przez pająka [20]. Odnotowano, że zakażenie niektórymi szczepami CA-MRSA wiąże się ze szczególnie ciężkim i inwazyjnym przebiegiem choroby, co sugeruje, że są one bardziej zjadliwe niż inne szczepy *S. aureus*. Do takich chorób należą: plamica piorunująca [21], zespół Waterhouse'a-Friderichsena, ropne zapalenie mięśni [22], martwicze zapalenie powięzi [23], zapalenie szpiku [16] i martwicze zapalenie płuc [24].

Pozaszpitalne szczepy MRSA są odporne nie tylko na  $\beta$ -laktamy, lecz także na tetracykliny i niekiedy makrolidy. Wiąże się to z genami warunkującymi zwiększoną zjadliwość tej populacji gronkowca złocistego. Przypadki zakażeń CA-MRSA mogą sprawiać trudności diagnostyczne, ponieważ często wykazują heterogenną ekspresję oporności na metycylinę. Pomimo

znacznego postępu wiedzy w ciągu ostatnich kilku lat podstawy molekularne patogenezы CA-MRSA nie są do końca poznane. Do unikalnych cech szczepów CA-MRSA należą dwa elementy genetyczne: kompleks genów kasety chromosomalnej *mec* (SCC*mec*) zawierający gen oporności na metycylinę i gen wirulencji kodujący toksynę zabijania leukocytów – leukocydynę Pantona-Valentina (ang. *Panton-Valentine leukocidin* – PVL). Sekwencjonowanie genomu CA-MRSA wykazało obecność gronkowcowej kasety chromosomalnej *mec* typu IV (SCC*mec*IV) posiadającej gen oporności na metycylinę. W przeciwieństwie do elementów SCC*mec*I–III, które kodują cząsteczki zapewniające oporność na wiele klas antybiotyków, SCC*mec*IV koduje oporność tylko na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe [25].

Większość prac mających na celu zrozumienie patogenezы CA-MRSA skupia się na roli PVL, niektóre badania podkreślają również wpływ  $\alpha$ -toksyny i moduliny rozpuszczalnej w fenolu (PSMs). Chociaż toksyny te są zróżnicowane strukturalnie i oddziałują na różne komórki (tj. erytrocyty, leukocyty i komórki nabłonkowe), ich funkcja w komórkach gospodarza jest podobna – tworzą pory w błonach komórek docelowych, co powoduje ich liżę. Rola PVL w patogenezы zakażeń *S. aureus* nie została dotychczas w pełni wyjaśniona. Jest ona egzotoksyną, która atakuje granulocyty wielojądrowe, indukuje stan zapalny i produkcję ropnej wydzieliny, działa cytotoksycznie, co powoduje liżę leukocytów i martwicę tkanek. Na początku epidemii MRSA naukowcy twierdzili, że PVL jest głównym powodem wysokiej wirulencji infekcji wywołanych przez CA-MRSA, jednak nowe dowody podważają ten fakt, gdyż szczepy pozbawione PVL nadal cechują się znaczną zjadliwością [26]. Wydzielana przez gronkowce złościste w postaci rozpuszczalnego w wodzie monomery  $\alpha$ -toksyna łączy się z receptorami na powierzchni wrażliwych komórek gospodarza (np. erytrocytami, limfocytami, makrofagami i komórkami nabłonkowymi). Ma ona właściwości prozapalne, hemolityczne, neurotoksyczne, może powodować również martwicę skóry.

Moduliny rozpuszczalne w fenolu w świetle najnowszych badań ze względu na silne właściwości cytolytyczne w stosunku do większości komórek decydują o dużej zjadliwości tych szczepów. Chociaż większość szczepów *S. aureus* wytwarza PSMs, ich produkcja wśród szczepów CA-MRSA jest znacznie wyższa niż w szczepach HA-MRSA [27].

W eliminacji pozaszpitalnych szczepów gronkowca złościstego podkreślana jest wątpliwa rola dekolonizacji. Udowodniono, że donosowe stosowanie mupirocyny nie zmniejszyło kolonizacji błony śluzowej nosa i częstości występowania zakażeń wywołanych przez CA-MRSA [28]. Długotrwałe stosowanie mupirocyny spowodowało powstanie szczepów

opornych [29]. Terapia antybiotykami w większości przypadków CA-MRSA nie jest rutynowo zalecana, z wyjątkiem następujących sytuacji: objawy choroby ogólnoustrojowej, choroby współistniejące lub stan immunosupresji (cukrzyca, HIV/AIDS, choroba nowotworowa), podeszły wiek, septyczne zapalenie żył, brak odpowiedzi na nacięcie i drenaż, ropień w okolicy trudnej do zdrenowania [6]. Do antybiotyków zalecanych w leczeniu zakażeń CA-MRSA należą klindamycyna, tetracykliny długo działające (doksycyklina i minocyklina), trimetoprim-sulfametaksazol (TMO-SMX), rifampicyna i kwas fusydowy [30, 31]. Klindamycyna jest aktywna *in vitro* wobec 80% szczepów CA-MRSA, stwierdzono jej skuteczność w leczeniu zakażeń CA-MRSA, głównie w zapaleniu skóry i tkanek miękkich [32]. Długo działające tetracykliny (minocyklina i doksycyklina) są powszechnie stosowane w leczeniu chorób związanych z CA-MRSA [33]. Dane dotyczące skuteczności terapii z użyciem TMP-SMX są ograniczone. Znane są doniesienia szacujące, że kotrimoksazol działa na 90–100% wyizolowanych szczepów CA-MRSA [34]. Rifampicyna i kwas fusydowy mogą być brane pod uwagę jako środek wspomagający w połączeniu z inną substancją czynną lub stosowane w połączeniu ze sobą [31]. W leczeniu zastosowanie znalazł również linezolid. Jest on syntetycznym chemioterapeutyką z grupy oksazolidinonów, skutecznym przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i hamującym syntezę białek przez oddziaływanie z podjednostką 50S rybosomu. Linezolid jest zatwierdzony od 2000 roku przez Agencję Żywności i Leków do leczenia powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz zapalenia płuc wywołanego przez MRSA. Charakteryzuje się skutecznością porównywalną z wankomycyną, a oporność do tej pory jest rzadkością. Ze względu na liczne działania niepożądane leku (mielosupresja, neuropatia obwodowa, zapalenie nerwu wzrokowego i kwasica mleczanowa) jego stosowanie powinno być zarezerwowane do leczenia ciężkich i powikłanych infekcji, gdy inne preparaty są nieskuteczne [35]. Wankomycyna jest lekiem pierwszego rzutu w przypadku ciężkich zakażeń MRSA. Jej stosowanie nie jest pozbawione działań niepożądanych i ograniczeń, do których należą: możliwość podawania tylko i wyłącznie w formie dożylniej, umiarkowane przenikanie do miejsc infekcji, nefrotoksyczność związana ze stosowaniem dużych dawek leku, minimalny wpływ na hamowanie produkcji czynników wirulencji, obecność szczepów niewrażliwych na wankomycynę [36].

W fazie badań znajdują się takie leki, jak glikopeptydy (telawancyna, dalbawancyna i oritawancyna) i  $\beta$ -laktamy (ceftarolina i ceftobiprol) [37].

Do nowych strategii terapeutycznych należą również przeciwciała przeciwko toksynom gronkowcowym (PVL, PSMs,  $\alpha$ -hemolizynom) [38]. Istnieją tak-

że doniesienia o roli metaloproteazy 10 (ADAM10), która jest niezbędna do wszczęcia procesu cytolitycznego i efektu prozapalnego  $\alpha$ -toksyny. Jest to pierwsze badanie identyfikujące receptor  $\alpha$ -toksyny, a odkrycie to najprawdopodobniej doprowadzi do powstania nowych środków leczniczych o działaniu przeciwgronkowcowym [39].

Skuteczna szczepionka przeciwko *S. aureus* jest od dziesięcioleci Świętym Graalem dla wszystkich podejmujących wysiłki na rzecz kontroli zakażeń gronkowcem złocistym. Dotychczas prowadzone badania sugerują, że może to być bardzo trudne, a nawet niemożliwe z wielu względów. Większość ludzi ma przeciwciała skierowane przeciwko antygenom *S. aureus*, które nie pełnią jednak funkcji ochronnej przeciwko zakażeniom [40]. Ponadto skuteczności szczepionki można dowiedzieć tylko w badaniach klinicznych, co powoduje, że jej opracowanie byłoby kosztowne i pracochłonne.

## PODSUMOWANIE

Penicylina – pierwszy antybiotyk, odkryty przez Aleksandra Fleminga w 1928 roku – istotnie zmieniła rokowanie u chorych z zakażeniami i przyczyniła się znacząco do zmniejszenia umieralności z powodu infekcji. Pojawienie się szczepów opornych na antybiotyki i dynamiczne ich rozprzestrzenianie znacznie zmniejszyło możliwości terapeutyczne. U wszystkich gatunków bakterii obserwuje się w zróżnicowanym stopniu oporność na wszystkie leki przeciwbakteryjne. Do patogenów alarmowych należą już nie tylko typowe dla szpitali czynniki infekcyjne. Zjawisko to dotyczy również bakterii wywołujących zakażenia pozaszpitalne, np. CA-MRSA. Szczepy MRSA stanowią obecnie 60% infekcji szpitalnych na oddziałach intensywnej opieki medycznej i są przyczyną 70% zakażeń skóry i tkanek miękkich w społeczeństwie. Niepokojące staje się również zjawisko rozprzestrzeniania szczepów CA-MRSA do środowisk szpitalnych. Ze względu na stały wzrost oporności i dostępność nowych antybiotyków o mniejszej toksyczności wancomycyna najprawdopodobniej nie będzie lekiem z wyboru w przypadku infekcji MRSA. Trudności ze znalezieniem szczepionki przeciwko *S. aureus* i narastająca oporność szczepów na wiele antybiotyków niesie konieczność poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych i analizy determinant zjadliwości.

## Piśmiennictwo

1. Gorwitz R.J., Kruszon-Moran D., McAllister S.K., McQuillan G., McDougal L.K., Fosheim G.E. i inni: Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis* 2008, 197, 1226-1234.
2. Kluytmans J., van Belkum A., Verbrugh H.: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997, 10, 505-520.
3. Wertheim H.F., Vos M.C., Ott A., van Belkum A., Voss A., Kluytmans J.A. i inni: Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004, 364, 703-705.
4. Kirby W.M.: Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science* 1944, 99, 452-453.
5. Jevons M.P.: "Celbenin" – resistant staphylococci. *Br Med J* 1961, 1, 124-125.
6. DeLeo F.R., Otto M., Kreiswirth B.N., Chambers H.F.: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2010, 375, 1557-1568.
7. Hryniewicz W.: Antybiotykooporność – co musimy zrobić dziś? *Pol Merk Lek* 2011, 179, 305-309.
8. Lewis H.C., Mølbak K., Reese C., Aarestrup F.M., Selchau M., Sørum M. i inni: Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2008, 9, 1383-1389.
9. Udo E.E., Pearman J.W., Grubb W.B.: Genetic analysis of community isolates of MRSA in Western Australia. *J Hosp Inf* 1993, 25, 97-108.
10. Center for Disease Control and Prevention (CDC): Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999, 48, 707-710.
11. Aiello A.E., Lowy F.D., Wright L.N., Larson E.L.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among US prisoners and military personnel: review and recommendations for future studies. *Lancet Infect Dis* 2006, 6, 335-341.
12. Center for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections – Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003, 52, 88.
13. Begier E.M., Frenette K., Barrett N.L., Mshar P., Petit S., Boxrud D.J. i inni: A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. *Clin Infect Dis* 2004, 39, 1446-1453.
14. Adcock P.M., Pastor P., Medley F., Patterson J.E., Murphy T.V.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. *J Infect Dis* 1998, 178, 577-580.
15. Moran G.J., Krishnadasan A., Gorwitz R.J., Fosheim G.E., McDougal L.K., Carey R.B. i inni: Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006, 355, 666-674.
16. Arnold S.R., Elias D., Buckingham S.C., Thomas E.D., Novais E., Arkader H. i inni: Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop* 2006, 26, 703-708.
17. McDougal L.K., Steward C.D., Killgore G.E., Chaitram J.M., McAllister S.K., Tenover F.C.: Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. *J Clin Microbiol* 2003, 41, 5113-5120.
18. Morrison M.A., Hageman J.C., Klevens R.M.: Case definition for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2006, 62, 241.
19. Fridkin S.K., Hageman J.C., Morrison M., Sanza L.T., Como-Sabetti K., Jernigan J.A. i inni: Methicillin-resis-

- tant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005, 352, 1436-1444.
20. **Naimi T.S., LeDell K.H., Como-Sabetti K., Borchardt S.M., Boxrud D.J., Etienne J. i inni:** Comparison of community- and health care-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003, 290, 2976-2984.
  21. **Kravitz G.R., Dries D.J., Peterson M.L., Schlievert P.M.:** *Purpura fulminans* due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005, 40, 941-947.
  22. **Pannaraj P.S., Hulten H.G., Gonzales B.E., Mason E.O., Kaplan S.L.:** Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2006, 43, 953-960.
  23. **Miller L.G., Perdreau-Remington F., Rieg G., Mehdi S., Perloth J., Bayer A.S. i inni:** Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005, 352, 1445-1453.
  24. **Hageman J.C., Uyeki T.M., Francis J.S., Jernigan D.B., Wheeler J.G., Bridges C.B. i inni:** Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006, 12, 894-899.
  25. **Ma X.X., Ito T., Tiensasitorn C., Jamklang M., Chongtrakool P., Boyle-Vavra S. i inni:** Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46, 1147-1152.
  26. **Otto M.:** Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol* 2010, 64, 143-162.
  27. **Wang R., Braughton K.R., Kretschmer D., Bach T.H., Queck S.Y., Li M. i inni:** Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med* 2007, 13, 1510-1514.
  28. **Vandenesch F., Naimi T., Enright M.C., Lina G., Nimmo G.R., Heffernan H. i inni:** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying *Panton-Valentine leukocidin* genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003, 9, 978-984.
  29. **Pérez-Fontán M., Rosales M., Rodríguez-Carmona A., Falcón T.G., Valdés F.:** Mupirocin resistance after long-term use for *Staphylococcus aureus* colonization in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002, 39, 337-341.
  30. **Barton M., Hawkes M., Moore D., Conly J., Nicolle L., Allen U. i inni:** Guidelines for the prevention and management of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a perspective for Canadian health care practitioners. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006, 17 Suppl C, 4c-24c.
  31. **Nathwani D., Morgan M., Masterton R.G., Dryden M., Cookson B.D., French G. i inni:** Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother* 2008, 61, 976-994.
  32. **Martínez-Aguilar G., Hammerman W.A., Mason E.O., Kaplan S.L.:** Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003, 22, 593-598.
  33. **Ruhe J.J., Monson T., Bradsher R.W., Menon A.:** Use of long-acting tetracyclines for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005, 40, 1429-1434.
  34. **Liu C., Graber C.J., Karr M., Diep B.A., Basuino L., Schwartz B.S. i inni:** A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004-2005. *Clin Infect Dis* 2008, 46, 1637-1646.
  35. **Watkins R.R., Lemonovich T.L., File T.M.:** An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): place in therapy. *Core Evid* 2012, 7, 131-143.
  36. **Stevens D.L., Ma Y., Salmi D.B., McIndoo E., Wallace R.J., Bryant A.E.:** Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007, 195, 202-211.
  37. **Pan A., Lorenzotti S., Zoncada A.:** Registered and investigational drugs for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2008, 3, 10-33.
  38. **Otto M.:** Antibodies to block Staph virulence. *Chem Biol* 2007, 14, 1093-1094.
  39. **Wilke G.A., Bubeck-Wardenburg J.:** Role of a disintegrin and metalloprotease 10 in *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin-mediated cellular injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107, 13473-13478.
  40. **Jensen K.:** A normally occurring *Staphylococcus* antibody in human serum. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1958, 44, 421-428.

Otrzymano: 19 V 2014 r.

Zaakceptowano: 10 VI 2014 r.