

УДК 579.861.2:615.015.8]:579.61

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-12>



Исследование чувствительности метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и препаратам бактериофагов

Л. В. Лагун, Е. А. Кульвинский, Н. А. Кульвинская

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить чувствительность штаммов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и лечебно-профилактическим препаратам бактериофагов.

Материалы и методы. Выполнено исследование антибиотикочувствительности штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* диско-диффузионным методом, определение минимальных подавляющих концентраций ванкомицина и линезолида методом серийных разведений в бульоне и цефтаролина — методом E-тестов. Изучена чувствительность метициллинрезистентных *S. aureus* к препаратам бактериофагов.

Результаты. Установлено, что линезолид и ванкомицин — достаточно активные препараты в отношении метициллинрезистентных *S. aureus* (MRSA), однако и к ним начинает развиваться резистентность. Резистентность MRSA к фторхинолонам и цефокситину оказалась самой высокой из всех протестированных антибиотиков; полученные результаты с цефокситином можно интерпретировать и для других цефалоспоринов (кроме цефтаролина) и всех пенициллинов. Чувствительность к цефтаролину сохраняют только 67,9 % штаммов MRSA, однако цефтаролиноустойчивые штаммы имели невысокие уровни минимальной подавляющей концентрации. Препараты бактериофагов «Секстафаг» и «Пиобактериофаг Фагио» проявили свою литическую активность лишь в отношении 35,8 и 18,9 % изолятов MRSA соответственно.

Заключение. Контроль за развитием антибиотикостойчивости метициллинрезистентных *S. aureus* является важной частью стратегии рациональной антибиотикотерапии стафилококковых инфекций. Только с учетом предварительного поэтапного определения фагочувствительности возбудителя заболевания препараты бактериофагов можно рассматривать как вполне возможную альтернативу антибиотикам для терапии гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных MRSA.

Ключевые слова: метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus*, антибиотикорезистентность, бактериофаги

Вклад авторов. Лагун Л.В., Кульвинский Е.А., Кульвинская Н.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Лагун ЛВ, Кульвинский ЕА, Кульвинская НА. Исследование чувствительности метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и препаратам бактериофагов. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):93–101. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-12>

Study of the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to antibiotics and bacteriophage preparations

Ludmila V. Lagun, Yauheni A. Kulvinsky, Natallia A. Kulvinskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains to antibiotics and therapeutic and prophylactic preparations of bacteriophages.

Materials and methods. The antibiotic sensitivity of strains of methicillin-resistant *S. aureus* was studied by the disc-diffusion method, the determination of the minimum inhibitory concentrations of vancomycin and linezolid by broth

microdilution method, and ceftaroline by E-tests. The sensitivity of methicillin-resistant *S.aureus* to bacteriophage preparations was studied.

Results. It has been established that linezolid and vancomycin are quite active drugs against methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA), however, resistance to them begins to develop. MRSA resistance to fluoroquinolones and ceftazidime was the highest of all antibiotics tested; the results obtained with ceftazidime can be interpreted for other cephalosporins (except ceftaroline) and all penicillins. Only 67.9% of MRSA strains retained sensitivity to ceftaroline, but ceftaroline-resistant strains had low levels of minimal inhibitory concentration. The preparations of the bacteriophages “Sextaphage” and “Piobacteriophage Phagio” showed their lytic activity only in relation to 35.8% and 18.9% of MRSA isolates, respectively.

Conclusion. Monitoring the development of antibiotic resistance in methicillin-resistant *S.aureus* is an important part of the strategy of rational antibiotic therapy for staphylococcal infections. Only taking into account the preliminary step-by-step determination of the phage sensitivity of the causative agent of the disease, bacteriophage preparations can be considered as a completely possible alternative to antibiotics for the treatment of purulent inflammatory diseases caused by MRSA.

Keywords: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance, bacteriophages.

Author contributions. Lagun L.V., Kulvinsky Ya. A., Kulvinskaya N.A.: research concept and design, collection of material and creation of a sample database, experimental data acquisition, statistical data processing, editing, data discussion, review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out without sponsorship.

For citation: Lagun LV, Kulvinsky YaA, Kulvinskaya NA. Study of the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to antibiotics and bacteriophage preparations. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(1):93–101. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-12>

Введение

Метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) являются одними из ведущих возбудителей внутрибольничных инфекций во всем мире. Стафилококковые инфекции, вызванные MRSA, представляют серьезную проблему для современного практического здравоохранения, так как являются бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, особенно к традиционным антибактериальным препаратам. И тенденция роста антибиотикорезистентности данных микроорганизмов имеет прогрессирующий характер [1–3].

Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* стали проблемой для специалистов только к середине 70-х гг. прошлого века, когда стало очевидным, что в отличие от золотистого стафилококка с характерными свойствами MRSA имеют свои биологические особенности. Это, во-первых, уникальный биохимический механизм резистентности к метициллину, который обеспечивает им устойчивость ко всем полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином. Устойчивость *S. aureus* к бета-лактамам обусловлена модификациями мишени действия, к которой относят пенициллинсвязывающий белок (ПСБ), участвующий в синтезе бактериальной клеточной стенки. Маркером наличия модифицированного ПСБ являлась устойчивость данных бактерий к метициллину или оксациллину, а в настоящее время маркером является резистент-

ность к цефокситину. Во-вторых, штаммы MRSA способны «аккумулировать» гены антибиотикорезистентности и поэтому нередко обладают устойчивостью к нескольким классам антимикробных препаратов одновременно, тем самым значительно затрудняя лечение пациентов. В-третьих, такие штаммы способны к эпидемическому распространению, вызывают тяжелые формы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, такие как бактериемия, пневмония, септический артрит, остеомиелит и другие, требующие длительного и дорогостоящего лечения [4].

В последнее десятилетие во многих странах отмечен значительный рост частоты MRSA в общей структуре гнойно-воспалительных стафилококковых инфекций. Частота выделения MRSA в стационарах США, Японии, многих стран Западной Европы достигает 40–70 % [5, 6]. Исключение составляет, по-видимому, только ряд скандинавских стран, где исторически были приняты жесткие противоэпидемические меры по контролю за распространением таких штаммов [6]. В стационарах Российской Федерации частота выделения MRSA колеблется от 25 до 89 %. Наибольшая частота выделения отмечается в реанимационных, ожоговых, травматологических и хирургических отделениях стационаров [1, 2, 7]. Ситуация в Беларуси с распространенностью MRSA при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи, остается недостаточно ясной в связи с

отсутствием данных широкомасштабных исследований по этому вопросу. Установлено высокое распространение штаммов MRSA в стационарах города Минска в 2015 г. [4].

Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* устойчивы ко всем β -лактамам антибиотикам: пенициллинам, в том числе ингибиторозащитным, цефалоспорином I–IV поколений и карбапенемам. Кроме того, MRSA обычно имеют ассоциированную устойчивость к антибиотикам других классов (макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др.). Они гораздо быстрее, чем метициллинчувствительные, приобретают устойчивость к препаратам из группы фторхинолонов. Таким образом, продолжает нарастать спектр антибиотикорезистентности эпидемических штаммов MRSA [1].

Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных MRSA, считаются антибактериальные средства «Ванкомицин» и «Линезолид». Линезолид из класса антибактериальных средств оксазолидинонов зарекомендовал себя как перспективный антибиотик с высокой антистафилококковой активностью, но стали выделяться штаммы стафилококков, резистентные к данному препарату [7]. Ванкомицин долгое время оставался эффективным антибиотиком в отношении метициллинрезистентных *S. aureus*, однако появились сообщения о штаммах MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину [1, 7, 8].

Цефтаролин является уникальным цефалоспориновым антибиотиком V поколения со значимой активностью в отношении MRSA, что делает его многообещающим препаратом для лечения тяжелых форм стафилококковой инфекции [1, 9, 10].

В связи со сложностями при назначении адекватной антибактериальной терапии заболеваний, вызванных полирезистентными микроорганизмами, хорошие перспективы в качестве антимикробной терапии имеют лечебные препараты бактериофагов. Бактериофаги (вирусы бактерий) способны к специфическому лизису определенных бактерий в очаге воспаления, чем и достигается их антимикробное действие. Существенные преимущества лечебно-профилактических препаратов бактериофагов перед антибиотиками создают им основательные перспективы для применения в качестве антимикробной терапии ряда гнойно-воспалительных заболеваний [11].

Так как инфекции, вызванные MRSA, продолжают оставаться очень серьезной проблемой для современной практической медицины, являясь клинически значимыми микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, на современном этапе постоянное совершенствование методов эпидемиологического и ми-

кробиологического мониторингов, которые направлены на выявление эпидемически значимых штаммов бактерий, приобретает все более важное значение.

Цель исследования

Оценить чувствительность штаммов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и лечебно-профилактическим препаратам бактериофагов.

Материалы и методы

В исследование включены 53 клинических штамма метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*, которые были выделены от пациентов с различными гнойно-воспалительными заболеваниями (остеомиелит, пневмония, инфекции мочевыделительной системы, эндокардит, раневые инфекции, сепсис) в лечебных учреждениях Гомельской области, а также Российской Федерации (из коллекции микроорганизмов НИИ антимикробной химиотерапии, г. Смоленск) за период 2020–2023 гг. Все клинические изоляты MRSA выделены у пациентов из гнойного отделяемого, мочи, мокроты в диагностически значимом количестве (10^5 и более колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл исследуемого материала).

Предварительно выделенным штаммам стафилококков была проведена детекция (скрининг) метициллинрезистентности фенотипическим методом на основе диско-диффузионного метода с помощью тестов с дисками, содержащими оксациллин и цефокситин. Исследуемые штаммы *S. aureus* проявляли резистентность к оксациллину и цефокситину.

Для исследования чувствительности выделенных штаммов *Staphylococcus aureus* к антибиотикам использовались следующие методы: диско-диффузионный метод, метод E-тестов, метод серийных разведений в бульоне.

С помощью стандартного диско-диффузионного метода определяли чувствительность 53 исследуемых клинических изолята MRSA и контрольных штаммов бактерий (*S. aureus* ATCC 29213 — для контроля качества исследований) к следующим антибактериальным препаратам: ципрофлоксацину, тигециклину, амикацину, линезолиду, рифампицину и цефокситину. Диски, пропитанные данными антибиотиками, наносили с помощью диспенсера после посева на агаризованную питательную среду Мюллера – Хинтона суспензии чистой культуры штаммов стафилококков, которую готовили на 0,9 % растворе натрия хлорида до оптической плотности 0,5 по МакФарланду (контроль с помощью денситометра). После 18–24 ч инкубации при температуре

37 °С в термостате проводился учет полученных результатов с измерением диаметра зоны отсутствия роста бактерий вокруг дисков с антибиотиками.

При характеристике исследуемых бактерий *S. aureus* использовали соответствующие общепринятые показатели и критерии — чувствительные, чувствительные при увеличенной экспозиции и резистентные к антибиотику.

Для исследования минимальной подавляющей концентрации (МПК) таких антибиотиков, как ванкомицин и линезолид (в мкг/мл), к изучаемым изолятам MRSA ($n = 53$) и контрольным штаммам (*S. aureus* ATCC 29213 и *Enterococcus faecalis* ATCC 51299) применяли метод определения антибиотикочувствительности — серийных разведений в бульонной среде. Исследования проводили с использованием субстанций ванкомицина и линезолида с известной активностью и разведением их в диапазоне 0,125–128 мкг/мл в бульонной среде Мюллера – Хинтона [12].

Определение МПК цефалоспоринов V поколения цефтаролина для 53 штаммов MRSA и контрольных штаммов бактерий (*S. aureus* ATCC 29213 и *Enterococcus faecalis* ATCC 51299) проводили с применением метода E-тестов, который выполняется аналогично тестированию диско-диффузионным методом. Отличие в данной методике состоит в том, что вместо бумажного диска с антибиотиком применяли полоску E-теста, содержащую определенный градиент концентраций антибактериального препарата от максимального значения к минимальному. При учете результатов в месте пересечения эллипсоидной зоны подавления роста бактерий с полоской E-теста с антибиотиком получали значение МПК антибиотика цефтаролина.

При выполнении исследований интерпретация полученных результатов чувствительности MRSA к антибиотикам проводилась в соответствии с критериями и рекомендациями EUCAST [13].

Для определения фагочувствительности MRSA в исследование включены следующие лечебно-профилактические фаговые препараты:

«Секстафаг», который содержит очищенный фильтрат фаголизатов следующих бактерий: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеропатогенных *Escherichia coli* (производства НПО «Микроген», Российская Федерация).

«Бактериофаг стафилококковый» (производства НПО «Микроген», Российская Федерация).

«Пиобактериофаг Фагио», содержащий смесь фильтратов фаголизатов бактерий *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *E. coli*, *Paeruginosa* (производства АО «Биохимфарм», Грузия).

Бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» (производства АО «Биохимфарм», Грузия).

Для определения спектра действия бактериофагов в отношении изучаемых клинических изолятов MRSA использовался капельный метод (СПОТ-тест) [14]. Для осуществления данной методики на поверхность агаризованной питательной среды наносили суспензию чистой чистой бактериальной культуры (посев газоном) и чашки с посевом подсушивали при комнатной температуре. После этого на поверхность засеянной чашки пипеткой по определенному шаблону наносили препараты бактериофагов, такие как «Секстафаг», «Бактериофаг стафилококковый», а также «Пиобактериофаг Фагио» и бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» в объеме по 20 мкл каждого. Чашки повторно в течение 15–30 мин подсушивали, а далее инкубировали в термостате 18–20 ч (температура 37 °С). После 20 ч инкубации в термостате при взаимодействии бактериофагов с бактериальной культурой появлялись пятна лизиса. Учет степени лизиса исследуемой бактериальной культуры определяли по четырехкестной системе. Результаты от «3+» (полусливной лизис, рост культуры в зоне лизиса) до «4+» (сливной (полный) лизис) учитывали как положительные реакции, а «2+» (наличие в месте нанесения капли фага свыше 50 колоний фага (пятен лизиса)), «1+» (наличие в месте нанесения капли фага 20–50 колоний фага), «+/-» (наличие в месте нанесения капли фага менее 20 колоний фага) и «-» (полное отсутствие лизиса) — как отрицательные реакции [14].

Статистическая обработка данных и полученных результатов была выполнена с применением статистического модуля компьютерной программы Microsoft Office Excel, 2017, а также пакета статистических программ «Statistica» for Windows, 6.0 («Stat-Soft», США). Для качественных переменных в исследовании определяли частоту случаев (n) и удельный вес — относительную величину (в %) от всего общего количества случаев в изучаемой группе микроорганизмов.

Результаты и обсуждение

Результаты определения чувствительности клинических штаммов MRSA с использованием диско-диффузионного метода представлены в таблице 1.

Таблица 1. Чувствительность клинических штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* (n = 53) к антибиотикам

Table 1. Sensitivity of clinical strains of methicillin-resistant *S. aureus* (n = 53) to antibiotics

Антибиотик	Чувствительные		Чувствительные при увеличенной экспозиции		Резистентные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ципрофлоксацин	2	3,8	7	13,2	44	83,0
Тигециклин	37	69,8	0	0	16	30,2
Амикацин	43	84,9	0	0	8	15,1
Линезолид	47	88,7	0	0	6	11,3
Рифампицин	28	52,8	0	0	25	47,2
Цефокситин	0	0	0	0	53	100

Согласно полученным данным, к цефокситину из группы цефалоспоринов были устойчивы все штаммы *S. aureus*, что позволяет отнести их к MRSA. Очень низкая активность из препаратов, включенных в наше исследование, регистрировалась у фторхинолонового антибиотика ципрофлоксацина — лишь 3,8 % чувствительных штаммов *S. aureus*.

К линезолиду установлена наименьшая частота устойчивости (11,3 %), а чувствительность штаммов MRSA к данному антибиотику сохранялась на высоком уровне (88,7 %).

Активность аминогликозидов, в частности амикацина, проявлялась в отношении 84,9 %

штаммов *S. aureus*, таким образом, данный антибиотик в нашем исследовании занимает вторую позицию по активности после линезолида.

Рифампицин был активен в отношении 52,8 % исследованных изолятов *S. aureus*, а чувствительность к тигециклину регистрировалась на уровне 69,8 %.

Результаты определения чувствительности штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* к ванкомицину и линезолиду методом серийных разведений в бульонной среде с определением МПК представлены на рисунках 1 и 2.

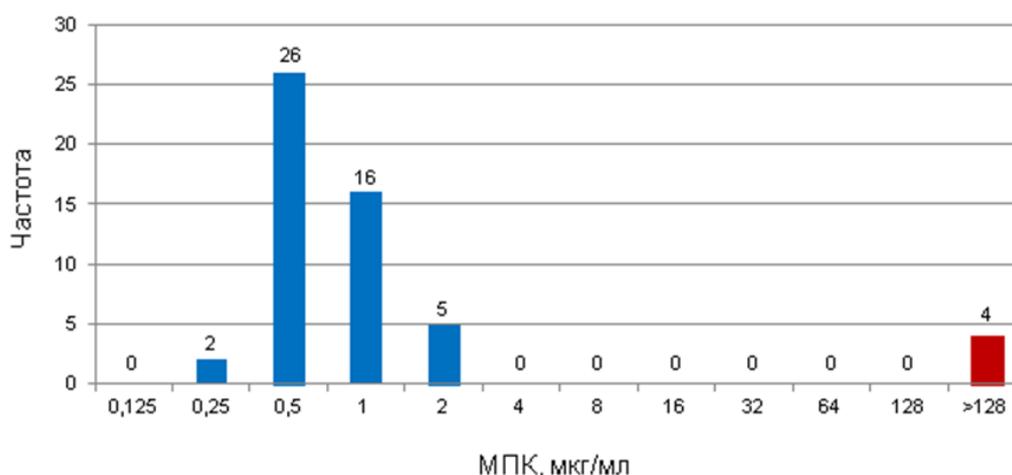


Рисунок 1. Распределение МПК ванкомицина
Figure 1. Distribution of MIC vancomycin

К ванкомицину подавляющее большинство исследуемых штаммов *S. aureus* оставались чувствительными — 92,5 % (n = 49), среди которых

значительная доля изолятов с МПК = 0,5 мкг/мл (53,1 %) и также 1 мкг/мл (32,6 %). Были установлены показатели МПК₅₀ ванкомицина у исследуемых

дованных стафилококков на уровне 0,5 мкг/мл, а МПК₉₀ — со значением 2 мкг/мл, что по критериям EUCAST находится в пределах чувствительности. Лишь 4 (7,5 %) штамма оказались ванкомицинорезистентными с высоким показателем минимальной подавляющей концентрации ванкомицина (> 128 мкг/мл).

Согласно литературным данным, важным клиническим феноменом является наличие изолятов *S. aureus* с умеренно повышенной МПК ванкомицина, находящейся в диапазо-

не 1–2 мкг/мл, которые, как и указывалось ранее, относятся к категории чувствительных по критериям EUCAST. И при проведении российского многоцентрового исследования «МАРАФОН» доля изолятов MRSA с МПК ванкомицина 1 мкг/мл составила 58,7 %, а 2 мкг/мл — 3,9 %. Однако частота клинической неэффективности ванкомицина при вызванных такими штаммами инфекциях оказывается значительно выше по сравнению со штаммами, характеризующимися более низкой МПК ванкомицина [15].

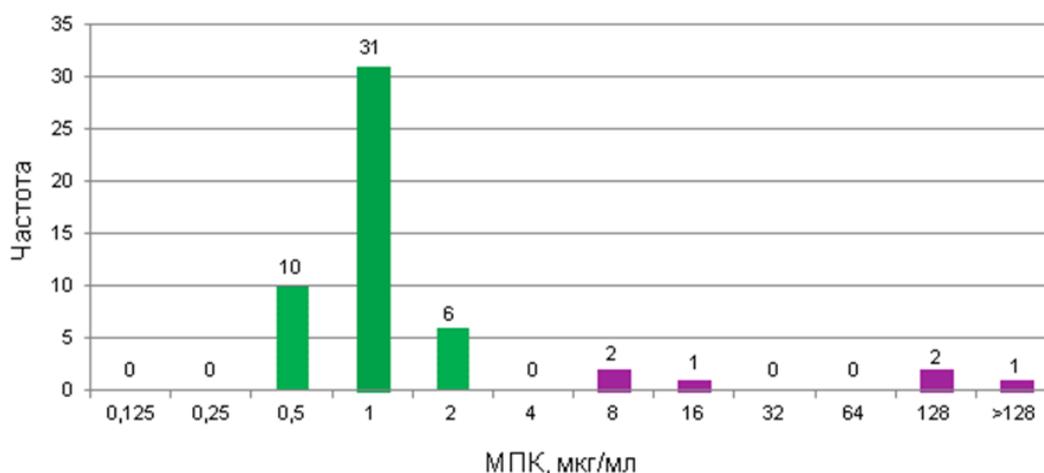


Рисунок 2. Распределение МПК линезолида
Figure 2. Distribution of MIC linezolid

При определении антибиотикочувствительности с помощью метода серийных разведений в бульонной среде к линезолиду у клинических изолятов MRSA превалировала чувствительность с показателем на уровне 88,7 % (n = 47). Среди данной категории бактерий значительная доля штаммов с МПК = 1 мкг/мл (65,9 %). Отмечены показатели МПК₅₀ линезолида у исследованных изолятов на уровне 1 мкг/мл. Однако с учетом критериев и рекомендаций EUCAST значение МПК₉₀ линезолида (8 мкг/мл) в отношении выделенных штаммов MRSA соответствовало диапазону резистентности. Линезолидорезистентными проявили себя 6 штаммов *S. aureus* (11,3 %), среди которых высокий уровень минимальной подавляющей концентрации антибиотика линезолида отмечен у 3 выделенных штаммов: МПК = 128 мкг/мл у 2 штаммов и МПК > 128 мкг/мл у 1 штамма MRSA.

По данным российских исследователей, также зарегистрированы случаи выявления линезолидорезистентных штаммов стафилококков. Например, в педиатрических стационарах России

был выделен 1 штамм *S. aureus* с устойчивостью к линезолиду с уровнем МПК = 8 мкг/мл и 6 линезолидорезистентных штаммов MRSA с МПК от 8 до 32 мкг/мл [7].

В ходе проведенного исследования при тестировании штаммов MRSA с помощью E-тестов к цефалоспорино V поколения цефтаролину с учетом критериев EUCAST установлено, что доля чувствительных к цефтаролину штаммов MRSA составила 67,9 % (n = 36). При этом уровень МПК цефтаролина с показателями 0,75–1 мкг/мл выявлен в отношении превалирующего количества цефтаролиночувствительных штаммов стафилококков (83,3 %). Удельный вес чувствительных при увеличенной экспозиции антибиотика штаммов *S. aureus* составил 18,9 % (n = 10), среди которых 70,0 % изолятов с уровнем минимальной подавляющей концентрации цефтаролина 2 мкг/мл и 30,0 % — с показателем МПК = 1,5 мкг/мл. Количество цефтаролидорезистентных штаммов MRSA в нашем исследовании было 13,2 % (n = 7), уровень МПК которых составлял 3 мкг/мл.

По данным исследований, проведенных коллегам из Европы, доля резистентных к цефтаролину штаммов MRSA составляла 7,8 % [16]. А по результатам международной программы ATLAS, включавшей изоляты из США, Азии, Океании, количество устойчивых изолятов *S. aureus*

составляло 0,4 %, количество изолятов с промежуточной чувствительностью (МПК = 2 мкг/мл) — 6,2 % [17].

Результаты исследования фагочувствительности исследуемых клинических изолятов MRSA (n = 53) представлены в таблице 2.

Таблица 2. Литическая активность препаратов бактериофагов в отношении штаммов MRSA
Table 2. Lytic activity of bacteriophage preparations against MRSA strains

Фаговые препараты	Количество штаммов MRSA в зависимости от степени фаголизиса бактериальной культуры (n, %)					
	«4+»	«3+»	«2+»	«1+»	«+/-»	«-»
«Секстафаг»	6 (11,3 %)	13 (24,5 %)	16 (30,2 %)	8 (15,1 %)	5 (9,4 %)	5 (9,4 %)
«Пиобактериофаг Фагио»	0	10 (18,9 %)	5 (9,4 %)	5 (9,4 %)	6 (11,3 %)	27 (50,9 %)
«Бактериофаг стафилококковый»	0	0	6 (11,3 %)	11 (20,8 %)	6 (11,3 %)	30 (56,6 %)
«Фагестаф»	0	0	3 (5,7 %)	2 (3,8 %)	4 (7,5 %)	44 (83,0 %)

При проведении исследования фагочувствительности исследуемых клинических изолятов MRSA спектр литической активности лечебно-профилактического фагового препарата «Секстафаг» был самый разнообразный: результат с лизисом культуры бактерий с активно-

стью «4+» (рисунок 3) был выявлен в отношении 11,3 % выделенных штаммов, активность фагов «3+» отмечена в отношении 24,5 % штаммов, «2+» – 30,2 % , «1+» — 15,1 % , «+/-» — 9,4 % и полное отсутствие лизиса бактерий также наблюдалось у 9,4 % исследуемых штаммов.

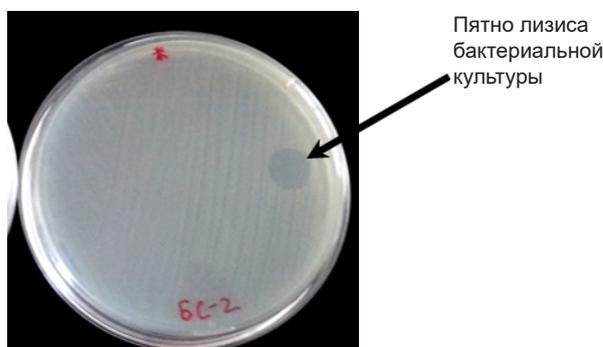


Рисунок 3. Вариант литической активности препарата «Секстафаг» в отношении MRSA
Figure 3. A variant of the lytic activity of the drug «Sextafag» in relation to MRSA

При учете результатов отмечено, что положительные реакции наблюдались с литической активностью препарата бактериофага «Секстафаг» «4+» и «3+» и составили 35,8 % чувствительных изолятов *S. aureus*. У остальных 64,2 % штаммов MRSA спектр литической активности бактериофагового препарата «Секстафаг» учитывался как отрицательные реакции («2+», «1+», «+/-» и «-»), т. е. данные исследуемые штаммы *S. aureus* были резистентны либо со слабой активностью по отношению к тестируемому препарату бактериофага.

В отличие от фагового препарата «Секстафаг» при оценке фагочувствительности исследуемых штаммов MRSA спектр литической активности препарата «Пиобактериофаг Фагио» в преобладающем большинстве случаев (81,1 %, n = 43) учитывался как отрицательные реакции. При этом фаголизис с активностью «2+» и «1+» в каждом случае была выявлена в отношении 9,4 % штаммов, «+/-» — 11,3 % и полное отсутствие фаголизиса было отмечено у 50,9 % клинических изолятов. Оценка фаголизиса к изучаемым штаммам стафилококков с пока-

зателем «4+» не зафиксирована. Степень лизиса «3+» установлена в пределах 18,9 % штаммов MRSA, что соответствовало положительному результату.

При исследовании фагочувствительности исследуемых штаммов MRSA спектр литической активности лечебно-профилактического препарата «Бактериофаг стафилококковый» (Российская Федерация) представлен «2+» (выявлен в отношении 11,3 % штаммов), «1+» — 20,8 %, «+/-» — 11,3 % и полное отсутствие лизиса наблюдалось у большинства штаммов (56,6 %), что в совокупности учитывалось лишь как отрицательные реакции.

Бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» (Грузия) свою литическую активность в отношении исследуемых штаммов стафилококков проявил следующим образом: полное отсутствие фаголизиса наблюдалось у большинства штаммов (83,0 %), «2+» — 5,7 %, «1+» — 3,8 %, «+/-» — 7,5 %. Полученные результаты литической активности данного фагового препарата соответствовали отрицательным реакциям.

Заключение

1. Ванкомицин, линезолид и амикацин в целом являются наиболее активными препаратами в отношении штаммов метициллинрезистентных *S. aureus*, однако и к ним начинает формироваться устойчивость.

2. Активность цефтаролина в отношении клинических изолятов MRSA не слишком высока: чувствительность сохраняют только 67,9 % исследуемых штаммов. Однако устойчивые к цефтаролину штаммы имели невысокие уровни минимальной подавляющей концентрации.

3. К цефокситину из группы цефалоспоринов были устойчивы все штаммы *S. aureus*, что позволяет их отнести к MRSA. Полученные результаты также можно интерпретировать и для

других антибиотиков из группы цефалоспоринов (кроме цефтаролина), которые используются для терапии различных стафилококковых инфекций. Штаммы *S. aureus*, резистентные к цефокситину, также можно расценивать и как устойчивые ко всем пенициллинам.

4. Активность таких антибиотиков, как тигециклин и рифампицин, удерживается на относительно среднем уровне (69,8 и 52,8 % чувствительных штаммов стафилококков соответственно), а к ципрофлоксацину уровень чувствительности исследуемых штаммов MRSA лишь 3,8 %.

5. Чувствительность штаммов MRSA к исследуемым лечебно-профилактическим препаратам бактериофагов «Бактериофаг стафилококковый» (Российская Федерация), бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» (Грузия) либо отсутствовала, либо проявлялась на очень низком уровне. Только препараты бактериофагов «Секстафаг» (Российская Федерация) и «Пиобактериофаг Фагио» (Грузия) проявили свою фаголитическую активность в отношении 35,8 и 18,9 % штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* соответственно.

Таким образом, только с учетом предварительного поэтапного определения фагочувствительности возбудителя фаговые препараты можно рассматривать как вполне возможную альтернативу антибиотикам для терапии гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных MRSA. Исследование распространения штаммов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* и мониторинг их антибиотикорезистентности необходимы не только на глобальном, мировом, но и на региональном уровне, чтобы разработать основную стратегию рациональной антибиотикотерапии гнойно-септических стафилококковых инфекционных заболеваний, адаптированную к локальным условиям.

Список литературы / References

1. Зырянов С.К., Сычев И.Н., Гущина Ю.Ш. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA и пути их решения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(7-8):69-79.

Zyryanov SK, Sychev IN, Gushchina YuS. Current problems of infections caused by MRSA and ways to address them. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017;62(7-8):69-79. (In Russ.).

2. Гостев В.В., Калиногорская О.С., Попенко Л.Н., Черненко Т.В., Науменко З.С., Ворошилова Т.М. и др. Антибиотикорезистентность метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*, циркулирующих в Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60(1-2):3-9.

Gostev VV, Kalinogorskaya OS, Popenko LN, Chernenkaya TV, Naumenko ZS, Voroshilova TM, et al. Antibiotic Resistance of MRSA in the Russian Federation. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(1-2):3-9. (In Russ.).

3. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel G, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-

associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2013; 34(1):1-14.

DOI: <https://doi.org/10.1086/668770>

4. Тонко О.В., Коломиец Н.Д., Ханенко О.Н., Кицаева О.Ф., Левшина Н.Н. и др. Характеристика мультирезистентности изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных в организациях здравоохранения г. Минска. / Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии»; редкол. Л.П. Титов [и др.]. Минск; 2016; Вып. 9: 94-99.

Tonko OV, Kolomiets ND, Hanenko ON, Kitsaeva OF, Levshina NN, et al. Characteristic multiresistant isolates *Staphylococcus aureus*, isolated in health organization Minsk. / Modern problems of human infectious pathology: collection. scientific tr. / State Institution «Republican Scientific and Practical Center of

- Epidemiology and Microbiology»; redol. L.P. Titov [and others]. Minsk; 2016; Vol. 9:94–99. (In Russ.).
5. Dukic VM, Lauderdale DS, Wilder J, et al. Epidemics of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(1):e52722. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052722>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. DOI: <https://doi.org/10.2900/23549>
7. Гординская Н.А., Беляева Е.В., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Проблема антибиотикорезистентности стафилококков в педиатрических стационарах. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(4):272-275. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.272-275>
- Gordinskaya NA, Belyaeva EV, Borisкина EV, Kryazhev DV. Antimicrobial resistance of staphylococci in pediatric hospitals. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020;22(4):272-275. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.272-275>
8. Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet*. 2013;382(9888):205. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61219-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61219-2)
9. Ортенберг Э.А. Цефтаролин: накануне использования в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(3):212-218.
- Ortenberg EA. Ceftaroline: on the eve of use in Russia. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2013;15(3):212-218. (In Russ.).
10. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis*. 2011; 52(9):1156-1163. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cir147>
11. Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы. *Клиническая практика*. 2010;1(4):48-54. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract1448-54>
- Akimkin VG, Darbeeva OS, Kolkov VF. Historical and modern aspects of bacteriophages application: experience and prospects // *Journal of Clinical Practice*. 2010;1(4):48-54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract1448-54>
12. ISO 20776-1:2019, Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices — Part 1: Broth microdilution reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases, IDT. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://files.stroyinf.ru/Data/791/79135>
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical Breakpoint Tables v.13.0; valid from 2023-01-01. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://www.eucast.org/>
14. Тапальский Д.В., Козлова А.И. Чувствительность к препаратам бактериофагов клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с различными уровнями антибиотикорезистентности. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(1):56-62. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-1-9>
- Tapalsky DV, Kozlova AI. Sensitivity of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with various levels of antibiotic resistance to bacteriophage preparations. *Health and Ecology Issues*. 2018;(1):56-62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-1-9>
15. Попов Д.А. Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистыми стафилококками. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(3):189-195. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.3.189-195>
- Popov D.A. Unresolved issues of antibiotic therapy of infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 22(3):189-195. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.3.189-195>
16. Гостев В.В., Пунченко О.Е., Сидоренко С.В. Современные представления об устойчивости *Staphylococcus aureus* к бета-лактамам антибиотикам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(4):375-387. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.375-387>
- Gostev V.V., Puchenko O.E., Sidorenko S.V. The current view on betalactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(4):375-387. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.375-387>
17. Zhang H., Xu Y., Jia P., Zhu Y., Zhang G., Zhang J., et al. Global trends of antimicrobial susceptibility to ceftaroline and ceftazidime-avibactam: a surveillance study from the ATLAS program (2012-2016). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):166. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-02000829-z>

Информация об авторах / Information the author

Лагун Людмила Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7384-3461>

e-mail: llagun@mail.ru

Кульвинский Евгений Александрович, студент лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4920-435X>

e-mail: ekulvinsky@yandex.by

Кульвинская Наталья Анатольевна, студент лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5994-3799>

e-mail: nat_kashina@mail.ru

Ludmila V. Lagun, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7384-3461>

e-mail: llagun@mail.ru

Yauheni A. Kulvinsky, Student of the Faculty of General Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4920-435X>

e-mail: ekulvinsky@yandex.by

Natalia A. Kulvinskaya, Student of the Faculty of General Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5994-3799>

e-mail: nat_kashina@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Лагун Людмила Васильевна

e-mail: llagun@mail.ru

Ludmila V. Lagun

e-mail: llagun@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 19.01.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 01.02.2024

Принята к публикации / Revised 23.02.2024