

УДК [616.74-002.3-022.7:579.861.2]-085.33:578.347:57.085.2

**Е.В. Коцарь\***, **О.И. Радченко\*\***, **Д.Г. Тодарюк\***, **О.В.Голубка\*\*\***,  
**А.В. Масалова\*\*\***, **Т.И. Антушева\*\*\***

*\*Харьковский национальный медицинский университет*

*\*\*КУОЗ «Харьковская городская больница скорой и неотложной медицинской помощи  
им. проф. А.И. Мещанинова»*

*\*\*\*ГУ «Харьковский областной лабораторный центр МОЗ Украины»*

## **ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОМ С БАКТЕРИОФАГОМ**

Путем комбинированного применения антибиотика и бактериофага достигнуто повышение бактерицидного действия в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных от больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей.

**Ключевые слова:** *гнойно-воспалительный процесс, Staphylococcus aureus, цефтриаксон, бактериофаг.*

На протяжении последних 40 лет большинством зарубежных и отечественных исследователей основными возбудителями раневых инфекций были признаны *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Echerichia coli*, *Proteus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Несмотря на эффективность применения антибиотиков при лечении гнойно-воспалительных процессов мягких тканей, вызванных микроорганизмом *S. aureus*, существует ряд побочных действий на организм человека (ото-, нефро-, гепато-, гемо-, нейротоксическое, снижение иммунитета) [2]. В ряде публикаций подчеркивается важность определения антибиотикочувствительности к выделенным штаммам перед их применением, а также необходимость избегать их необоснованного использования в связи с возрастанием антибиотикоустойчивых форм бактерий и неэффективности лечения, что требует применения комбинированной антибактериальной терапии [3].

Одним из перспективных направлений лечения гнойно-воспалительных инфекций

мягких тканей является совместное применение бактериофагов с антибиотиками, имеющих различные механизмы действия на микробную клетку и дополняющих друг друга. Основными достоинствами фаготерапии являются высокая чувствительность микроорганизмов к бактериофагам, возможность применения необходимых доз бактериофагов, сочетаемость их со всеми видами антибиотиков и отсутствие противопоказаний к их применению [4].

Так, по данным С.Р. Шаликашвили с соавт. при комплексном применении бактериофагов и антибиотиков эффективность антибиотикотерапии составила 43,3 %, фаготерапии – 77,0 %, и при комбинированной терапии – 86,7 % [5]. О преимуществах комбинированного лечения перед стандартной антибиотикотерапией свидетельствовало то, что после проведенного курса антибиотикотерапии наблюдалось снижение количества антибиотикочувствительных штаммов *S. aureus*, в то время как после комбинированной терапии количество чувствительных штаммов не изменялось [6].

© Е.В. Коцарь, О.И. Радченко, Д.Г. Тодарюк и др., 2017

Целью настоящего исследования было изучение чувствительности штаммов *S. aureus* в отдельности к антибиотику, бактериофагу, а также к их совместному действию.

**Материал и методы.** Были исследованы 35 штаммов *S. aureus*, выделенных от больных с различными проявлениями гнойно-воспалительных процессов кожи и подкожно-жировой клетчатки и два референтных штамма (АТСС 25923 и АТСС 6538Р) в качестве контрольной группы. Клинические штаммы стафилококков идентифицировали в соответствии с рекомендациями 12-го издания указания «Определение бактерий Берджи» по комплексу культуральных и биохимических свойств (STARHY test 16 Lachema, Чехия) [7].

Для исследований был взят антибиотик цефтриаксон, наиболее часто используемый для лечения гнойных ран. Минимальная ингибирующая концентрация антибиотика составляла 254 мкг/мл, что соответствовало средней суточной дозе антибиотика 2,0 г. С целью изучения чувствительности выделенных культур к бактериофагу был использован «Пиобактериофаг» (ФДУП НВО «Микроген», г. Нижний Новгород, Российская Федерация).

Для изучения совместного действия цефтриаксона и бактериофага на планктонные клетки клинических изолятов и референтных штаммов *S. aureus* использовали полистироловые планшеты для иммуноферментного анализа.

Разведенную культуру *S. aureus*, взятую в концентрации, соответствующей суспензии 0,5 по Мак Фарланду, вносили в лунки планшета по 100 мкл. Для отрицательного контроля использовали стерильный мясopептонный бульон, для положительного – бактериальную смесь. Далее в одну лунку с культурой добавляли 100 мкл цефтриаксона с концентрацией 257 мкг/мл, во 2-ю – 100 мкл бактериофага, в 3-ю лунку

сначала вносили 100 мкл бактериофага, затем добавляли 100 мкл цефтриаксона с такой же концентрацией. Планшет инкубировали при температуре 35 °С в течение 24 часов. Учет результатов проводили визуально, сравнивая рост микроорганизма в присутствии противомикробных веществ с ростом культуры в лунке без них. Для подтверждения визуального результата проводили высев с каждой лунки, после чего инкубировали в течение 24 часов при температуре 37 °С и подсчитывали количество выросших колоний (КОЕ). Штаммы *S. aureus* считали чувствительными, если на агаре Мюллера–Хинтона полностью отсутствовал рост микроорганизмов.

Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики [8].

**Результаты.** Общие данные о чувствительности штаммов *S. aureus*, выделенных из ран, к цефтриаксону и бактериофагу, а также к их совместному применению приведены в таблице.

Анализ результатов проведенных исследований показывает, что количество чувствительных штаммов *S. aureus* к антибиотику цефтриаксону с минимальной ингибирующей концентрацией 254 мкг/мл и бактериофагу находится практически на одинаковом уровне (48,6–54,3 %),  $p < 0,05$ , в то время как количество чувствительных стафилококков при комплексном применении цефтриаксона с такой же концентрацией и бактериофага составило 85,7 % ( $p < 0,05$ ). Полученные данные соответствуют результатам зарубежных исследователей [9].

Следует отметить, что литическая активность бактериофага в отношении различных стафилококков не связана с их антибиотикорезистентностью. Кроме того, как известно, антибиотики не проявляют фагоцидного действия [10]. По данным зарубежных авторов, которые занимались изучением совместного применения ан-

*Результаты определения чувствительности штаммов S. aureus к цефтриаксону, бактериофагу и их совместному действию*

Препарат	<i>S. aureus</i> (n=35)	
	абс. ч.	(M±m) %
Цефтриаксон (254 мкг/мл)	17	48,6±3,1
Пиобактериофаг	19	54,3±2,8
Цефтриаксон (254 мкг/мл)+пиобактериофаг	30	85,7±1,2

тибиотиков и бактериофагов, было отмечено, что минимальная доза  $\beta$ -лактамов антибиотиков способна ингибировать рост и деление бактериальных клеток. Бактериофаги используют это измененное состояние клетки-хозяина для увеличения собственного производства. Как следствие, наблюдается ускорение лизиса инфицированных бактериальных клеток и распространение бактериофагов с большей скоростью [11]. Таким образом, присутствие антибиотиков даже с минимальной дозой представляет собой угрозу для бактерий, с одной стороны, оказывая бактерицидное действие, с другой – способствуя размножению бактериофагов.

### Выводы

1. Изучена чувствительность штаммов *S. aureus*, выделенных из гнойных ран, к антибиотику цефтриаксону с минимальной ингибирующей концентрацией 254 мкг/мл и пиобактериофагу.

### Список литературы

1. Калініченко С.В., Антушева Т.І., Півненко С.Ю. та ін. Розповсюдження антибіотикорезистентних штамів в лікувальних установах м. Харкова // Матер. наук.-практ. конф. «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями». Харків, 2017. С. 91.
2. Упницький А.А. Принципы выбора и оценки эффективности антибиотиков // Лечебное дело. 2002. № 2. С. 30–35.
3. Осолодченко Т.П., Андреева І.Д., Рябова І.С. та ін. Вивчення впливу нових біологічно активних речовин на швидкість формування резистентності *S. aureus* до антибактеріальних препаратів // Матер. наук.-практ. конф. «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями». Харків, 2017. С. 97.
4. Красильников И.В., Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Лабастова А.К. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, № 2 (2). С. 33–37.
5. Шаликашвили С.Р. Комплексное применение специфических фагов, антибактериальных и иммунологических препаратов при различной локализации гнойно-воспалительных процессов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси, 2008. 14 с.
6. Andre M. Comeau, Françoise Tetart, Sabrina N. Trojet et al. Antibiotic Synergy (PAS):  $\beta$ -Lactam and Quinolone Antibiotics Stimulate Virulent Phage Growth // Published: August 29, 2007 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000799>
7. Наказ МОЗ України від 05.04.07 № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua>
8. Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.
9. Richard M. Carlton Phage Therapy: Past history and future prospects // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 1999. № 47. P. 267–274.
10. Smith T. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* // Engl. J. Med. 1999. № 340. P. 493–501.
11. Muray B. Diversity among multidrug-resistant Enterococci // Emerging Infect. Dis. 1998. № 4. P. 37–47.

**Є.В. Коцар, О.І. Радченко, Д.Г. Тодарюк, О.В. Голубка, А.В. Масалова, Т.Ф. Антушева**  
**ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНІ ПРОЦЕСИ, ОБУМОВЛЕНІ STAPHYLOCOCCUS AUREUS: МОЖЛИВІСТЬ**  
**ЇХ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ АНТИБІОТИКОМ З БАКТЕРІОФАГОМ**

Шляхом комбінованого застосування антибіотика і бактеріофага досягнуто підвищення бактерицидної дії відносно штамів *Staphylococcus aureus*, що виділені від хворих з гнійно-запальними процесами м'яких тканин.

**Ключові слова:** гнійно-запальний процес, *Staphylococcus aureus*, цефтриаксон, бактеріофаг.

**E.V. Kotsar, O.I. Radchenko, D.G. Todaruk, O.V. Golubka, A.V. Masalova, T.I. Antusheva**  
**PURULENT-INFLAMMATORY PROCESSES, STAPHYLOCOCCUS AUREUS: THE POSSIBILITY**  
**OF THEIR COMPLEX TREATMENT OF ANTIBIOTIC WITH BACTERIOPHAGE**

By combining using of antibiotic and bacteriophage bactericidal action against *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with purulent inflammatory processes of the soft tissues was increased.

**Keywords:** pyo-inflammatory process, *Staphylococcus aureus*, cephtriacson, bacteriophage.

Поступила 15.05.17