

выделены факторы, влияющие на конечный результат лечения. **Результаты.** Было установлено статистически значимое влияние возраста, половой принадлежности, длительности заболевания до 6 месяцев, ИМТ до 25, наличия “функционального” эквинуса, прониранной стопы и анамнеза заболевания на частоту положительных результатов лечения. Установлена оценка информативности представленных факторов для вероятности достижения положительных результатов лечения, проведен расчет прогностических коэффициентов и их сумма. Высокую прогностическую оценку успешного результата лечения следует ожидать при суммарной оценке прогностических коэффициентов от +5 до +25; суммарная оценка прогностических коэффициентов от -15 до +5 определяет среднюю вероятность положительных результатов; сумма прогностических коэффициентов от -34 до -15 определяет низкую вероятность достижения положительных результатов лечения. **Выводы.** Результат лечения подошвенного фасциита зависит от возраста, пола, длительности заболевания до 6 месяцев, ИМТ, “функционального” эквинуса, прониранной стопы, анамнеза лечения. Система прогнозирования результатов лечения предусматривает возможность получения высокой, средней и низкой вероятности положительного результата при использовании консервативного лечения подошвенного фасциита.

Ключевые слова: стопа, подошвенный фасциит, прогнозирование, система прогнозирования.

Для листування: Турчин Олена Андріївна, к.м.н, науковий співробітник відділення патології стопи та складного протезування, ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України”, Бульварно-Кудрявська вул., 27, Київ, 01601, Україна. Тел. +38(044)4862689. E-mail: olenaturch@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8668-7063>.

For correspondence: Turchyn Olena A., PhD in Medicine, researcher, the Department of Foot Pathology and Complex Prosthesis, SI “Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine”, 27 Bulvarno-Kudriavska St., Kyiv, 01601, Ukraine. Tel. +38(044)4862689. E-mail: olenaturch@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8668-7063>.

УДК: [616.71-002.3:579.861.2.615.339]:615.038

DOI: 10.37647/0132-2486-2020-104-1-30-38

Визначення чутливості клінічних штамів *S. aureus*, виділених від хворих ортопедо-травматологічного профілю, до антибактеріального засобу “Піофаг”

Лютко О.Б., Вітрак К.В., Митякіна І.Ю.

ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України”, м. Київ

Резюме. Стійкість виділених у сучасних стаціонарах клінічних штамів мікроорганізмів до відповідних протимікробних препаратів, а саме антибіотиків, збільшується з року в рік. Знання про існування природного антимікробного засобу, який може проникати у необхідні ділянки тіла і вибірково боротися зі збудниками, дуже актуальні в сучасній медицині. Бактеріофаги є однією з найбільш перспективних альтернатив антибіотикам для практичного застосування. У минулому апробація фагової терапії вже відбулась із виконанням численних експериментальних та

практичних досліджень. Але відсутність планового їх проведення та стандартизованих нормативів може пояснити невелику розповсюдженість цього методу на практиці під час лікування інфекційних захворювань чи післяопераційних інфекційних ускладнень у теперішній час. Обмеженням є й те, що терапевтичний ефект від лікування бактеріофагів коливається в широких межах і має певні особливості. Це, загалом, пов'язано з особливостями різних локусів під час використання таких препаратів та різної чутливості вилучених штамів мікроорганізмів до окремого фагу або їх комбінації. На сьогодні існує краще розуміння фармакології, імунології, безпеки і потенціалу бактеріальної стійкості фагів. Зростає число добре виконаних клінічних випробувань, що описують ефективність фагової терапії. Нові технології надають інструменти для оптимізації стратегій її терапії. У роботі проведений аналіз визначення чутливості клінічних штамів *S. aureus*, виділених від хворих з ортопедо-травматологічною патологією, та зроблені попередні узагальнення. Проведені дослідження *in vitro* з визначення чутливості клінічних штамів *S. aureus*, ізольованих від хворих з інфекційними ускладненнями ортопедо-травматологічної патології за хронічного чи/та гострого перебігу, визначили, що 24,5% ізолятів були чутливими до антибактеріального препарату "Піофаг". Виявлені закономірності можуть бути використані як результати стандартизованого моніторингу клінічних штамів *S. aureus* у разі зниження ефективності курсів антибіотикотерапії згідно з сучасними вимогами та переходу на практиці до фаготерапії.

Ключові слова: бактеріофаги, антибіотикорезистентність, інфекційні ускладнення, фаготерапія, клінічні випробування.

Вступ

Епоха, в якій травми та звичайні інфекції можуть призвести до загибелі через неефективність ліків, на сьогодні є реальною загрозою XXI століття. Виділення бактерій із множинною резистентністю підкреслює реальну загрозу для боротьби з інфекційними захворюваннями у світі.

Знання про існування самовідтворюваного, саморегулюючого природного антимікробного засобу, який може проникати в найбільш віддалені ділянки тіла і вибірково боротися зі збудниками, дуже актуальні в сучасній медицині. Тому останнім часом бактеріофаги стають однією з найбільш перспективних альтернатив антибіотикам, які можуть бути використані в медицині, сільському господарстві, ветеринарії [1, 2]. Саме фаготерапія має ряд особливих переваг: здатність націлювати конкретні патогени з мінімальним руйнуванням нормальної флори тіла, здатність перетинати фізіологічні бар'єри, такі, наприклад, як гематоенцефалічний, і потрапляти в найдавші глибини вогнищ остеомієліту в кістці, здатність зникати, коли збудника більше немає.

Фаги є бактеріальними паразитами зі своєю генетичною інформацією, необхідною для розмноження у відповідного господаря. Більшість фагів мають високий рівень специфічності, набагато вище, ніж у антибіотиків, а деякі – широкий діапазон, високу стійкість у природних системах і потенціал швидкого розмноження. Їх можна знайти у будь-якій природній екосистемі пов'язаними з великою різноманітністю видів бактерій [3].

Історично не було спрямованої системи для розробки підходів до фаготерапії, тому на сьогодні не існує відповідного стандартного терапевтичного протоколу.

Випробування фаготерапії на людях були в основному емпіричними, з рутинним використанням, обмеженим Грузією, Польщею та Росією [4]. Зокрема, Інститут Дж. Еліава в Грузії має багаторічний досвід відбору, виділення і приготування коктейлів із монофагів і фагів проти різних бактеріальних патогенів для фагової терапії. Терапевтичне застосування фагів ефективно проводилося протягом кількох десятиліть в Інституті імунології та експериментальної терапії в Польщі.

Важливо розвивати наукове розуміння фаготерапії з впровадженням нових методів, пам'ятаючи його позитивні надбання, наприклад, досвід Росії у фаготерапії проти MRSA та інших форм стафілокока, які були визнані успішними ще у 1930-ті роки.

У сучасному світі прорив у регулюванні фагової терапії стався в 2016 році, коли в Бельгії був визначений статус терапевтичних фагових препаратів як промислово виготовлених лікарських засобів (з урахуванням обмежень, пов'язаних із дозволом на продаж) [5].

Загалом, існуюча в світі звітність і оцінка фагової терапії, особливо щодо ефективності та використання адекватного числа пацієнтів із доклінічними випробуваннями, потребують схвалення регулюючих органів для доступу препаратів на ринок використання. Щоб довести ефективність препаратів фагів, необхідно постійно контролювати їх ефективність і спектр господарів щодо циркулюючих патогенних

штамів. Тому схвалені препарати фагів Російської Федерації та Грузії постійно оновлюються для боротьби з патогенними штамами, що знову виникають [6]. Позитивним є те, що процес виділення і відбору нових фагів є менш вартісним із точки зору часу і витрат, ніж процес розробки, необхідний для антибіотиків. Законодавство, що стосується продуктів фага, має дозволяти такі оновлення складу, щоб уникати повторних процедур реєстрації.

У даний час є деякі недоліки використання фагів як альтернативи антибіотикам, що полягають у недостатній інформації про клінічні дослідження. Існують проблеми для дослідників щодо отримання нормативного дозволу для застосування терапевтичних засобів на основі фагів у порівнянні з традиційними методами лікування.

Відсутні загальні встановлені протоколи для шляхів введення, дози, частоти і тривалості лікування фагами, що ускладнює порівняння між дослідженнями [7]. Найчастіше чистота і стабільність препаратів фагів, які використовуються для клінічних випробувань, також є невизначеними, оскільки недостатньо даних щодо розрахунку поліпшення якості проведеного курсу. Так, на практиці фаготерапія застосовується при ранових інфекціях у пацієнтів із лікарень Франції та Бельгії з виготовленням і використанням коктейлів із вірулентних бактеріофагів *Pseudomonas aeruginosa*. Згідно з історичними даними, використання фагів шляхом внутрішньовенного введення при черевному тифі і бактеріємії *Staphylococcus aureus* було ефективним, тим не менш, це перше сучасне повідомлення про використання фагової монотерапії при септицемії *P. aeruginosa* у людей [8].

Специфічність господарів фагів варіює, причому деякі фаги заражають кілька видів бактерій, а інші ростуть тільки на одному відомому ізоляті. Ефективним напрямком подолання обмеженої специфічності фагів може бути створення відповідних банків [9]. Ця стратегія найкраще підходить для лікування хронічних інфекцій, де цільова бактерія вже охарактеризована. Для лікування гострих інфекцій пропонуються фагові коктейлі з охопленням всього спектру потенційних штамів. Фаги не класифікуються як живі або хімічні агенти в будь-якому національному медичному законодавстві. Це ускладнює регулювання клінічних випробувань фагової терапії людини і комерціалізацію фагових продуктів, оскільки відсутні загальноновизнані стандарти безпеки, належної виробничої практики та ефективності [10].

Фармакологія із застосуванням фагів вимагає вивчення взаємодії між фагами і бактеріями, а також взаємодії між фагами і тканинами організму. Успішна і безпечна фаготерапія включає ефективний контроль взаємодії фаг-господар за участю двох основних компонентів – фармакодинамики і фармакокінетики [11].

У порівнянні з антибіотиками для знищення однієї бактерії потрібен тільки один фаг. Фаги також не відокремлюються від бактеріальних мішеней після незворотної адсорбції. Однак множинні фаги можуть адсорбуватися окремими бактеріями. З цих причин важливо розуміти концепцію множинності інфекції, яка представляє собою відношення кількості фагових інфекцій до бактерій, являє собою кількість фагів, які вводять на клітину. Титр знищення є ще однією концепцією, яку можна використовувати для керівництва фаговою терапією, і являє собою кількість ефективних доставлених бактерицидних частинок фага [12]. Невиконання спеціальних вимог фармакодинамики фагів може призвести до зниження ефективності фагової терапії.

Розкладання фагів антитілами не призводить до вироблення і накопичення токсичних побічних продуктів. У результаті фаготерапії можна вважати порівняно фізіологічно сприятливою порівняно зі стандартною терапією антибіотиками. Вивільнення токсину (наприклад, ендотоксину) внаслідок значного лізису бактеріальних клітин може потенційно викликати септичний шок під час фагової терапії. Однак було показано, що антибіотики, такі як амікацин, цефокситин та імipенем, індукують вивільнення більшої кількості ендотоксину, ніж коліфаги [13].

У даний час недостатньо ясно, чи можуть антифагові антитіла запобігати розвитку бактеріальної стійкості до фагів і чи може існуючий імунітет до природних фагів впливати на фаготерапію. Введення валідованих методів *in vitro* та *in vivo* для визначення порівнянності імунних ефектів різних фагів та їх комбінацій було б необхідним. Це дозволило б зробити достовірні висновки про значення імунних параметрів для відбору фагів, ідентифікації чутливих популяцій пацієнтів, взаємозамінності фагів і важливості індивідуальних коктейлів фагів [14].

Важливим фактором для фагової терапії є потенційна стійкість до бактерій. Стійкі до фагів бактерії були відзначені у 80% досліджень, спрямованих на кишечник, і у 50% досліджень із використанням моделей сепсису, при цьому стійкі до фагів варіанти також спостерігалися у дослідженнях на людях [15].

Як і в разі стійкості до класичних антибіотиків, спонтанна стійкість до фагів може відбуватися через ряд механізмів. Наприклад, рецептори мішеней клітинної поверхні можуть не експресувати або мутувати, що призводить до втрати адсорбції. Додаткові генетичні елементи, такі як плазміди, помірні фаги і мобільні генетичні острови, можуть нести гени, що кодують стійкість і до антибіотиків. Для фагів придбана стійкість може включати білки імунітету, які продукуються помірними фагами і придбання систем рестрикції-модифікації ДНК.

Ключовою перевагою фагової терапії в порівнянні з традиційними методами лікування для запобігання

розвитку резистентності є використання фагових коктейлів, кожен з яких націлений на різні рецептори і на різні генетичні сукупності. Генна інженерія може також надати знання для поліпшення різноманітності та ефективності спрямованих фагів на запобігання резистентності [16].

Фаги мають високу специфічність до своїх господарів і, на відміну від антибіотиків із більш широким спектром, навряд чи можуть викликати дисбіоз; результати їх застосування не показали будь-яких значних побічних ефектів або ризиків токсичності для клітин ссавців [17]. Фагова терапія завдяки своїй винятковій специфічності здатна лікувати і бактерії з множинною лікарською стійкістю, оскільки вони використовують різні механізми для впливу на клітини [18].

Розвиток стійкості бактерій до фагової терапії, ймовірно, менш значущий, ніж до антибіотиків, через здатність адаптувати фагові коктейлі шляхом заміни фагів, застосування еволюційного тиску *in vitro* або генної інженерії.

Здатність фагів широко розповсюджуватися в організмі при системному введенні, а також самореплікації в присутності господаря – це якості, яких немає у більшості антибіотиків. Деякі фаги можуть руйнувати біоплівки, в яких природним чином мешкає багато патогенів [19, 20]. Біоплівки є основною причиною постійних інфекцій у клінічних умовах, тому лікування фагом із метою лізису бактерій у біоплівці викликає зростаючий інтерес. Був сконструйований фаг T7 для кодування ферменту лактонази з широкою активністю для гасіння чутливих до кворум молекул, необхідних для утворення біоплівки.

Дані про лікування фагами перипротезної інфекції суглобів на практиці обмежені. Так, для проведення фагової терапії перипротезної інфекції у пацієнтів одного з госпіталів Франції були використані три препарати, націлені на ізолят *P. aeruginosa* і *S. aureus* із банку Pherecydes Pharma (Франція). Проведене динамічне спостереження за станом хворих протягом 18 місяців після фагової терапії не виявило загострень.

Таким чином, індивідуальне використання комбінацій фагів і антибіотиків для лікування перипротезної інфекції суглобів може потенційно використовуватися для створення персоналізованої терапії глибоких інфекцій, таких, як ті, які були виявлені в перипротезних суглобах [20].

Стойкість до протимікробних препаратів зростає в усьому світі, і необхідні нові методи лікування для вирішення цієї проблеми в галузі медицини. У той час як фаготерапія бактеріальних інфекцій існує вже понад століття, криза стійкості до антибіотиків дає новий імпульс для фагової терапії. Зростає число добре виконаних клінічних досліджень, що описують безпеку та ефективність фагової терапії. Існує краще

розуміння фармакології, імунології, безпеки і потенціалу бактеріальної стійкості. Нові технології надають інструменти для оптимізації стратегії фагової терапії. Тим не менш, існують прогалини в даних щодо її ефективності і відсутність стандартизації та відповідних нормативних рамок, які необхідно усунути, перш ніж фаготерапія зможе посісти своє місце в основній медицині. З огляду на те, що відновився інтерес до фаготерапії, є підстави для оптимізму, що ці проблеми можуть бути вирішені в найближчі роки.

Мета роботи – провести визначення чутливості клінічних штамів *S. aureus*, виділених із різних біотопів хворих з інфекційними ускладненнями ортопедо-травматологічної патології, до комерційного антибактеріального засобу “Піофаг” та проаналізувати отримані результати.

Матеріали і методи

Було проведено визначення чутливості до антибактеріального засобу “Піофаг” клінічних штамів *S. aureus*, виділених від хворих із хронічним гематогенним чи післяопераційним остеомієлітом та/або гострим післяопераційним інфекційним ускладненням, госпіталізованих у клініку кістково-гнійної хірургії ДУ “ІГО НАМНУ” за період 2017-2018 рр.

Усього досліджено 259 штамів мікроорганізмів, з яких 189 – виділено з клінічного матеріалу хворих, а саме: операційного, виділень із рани, нориці та дренажу (136 хворих із хронічним перебігом захворювання та 53 із гострим); 70 – від здорових людей, медичних працівників, під час профілактичного контролю на носійство *S. aureus*, 4 штами – були стандартними музейними та взяті з колекції лабораторії мікробіології та хімотерапії (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика груп хворих, від яких взято культури мікроорганізмів для дослідження

№ п/п	Досліджувані групи з виділенням мікроорганізмів	Кількість	Види мікроорганізмів
1	Хворі з хронічним гематогенним чи післяопераційним остеомієлітом	162	<i>S. aureus</i>
3	Хворі з гострим післяопераційним інфекційним ускладненням	70	<i>S. aureus</i>
Усього		259	

Відбір матеріалу для досліджень проводили згідно з чинними нормативними документами. Ідентифікацію мікроорганізмів здійснювали за мор-

фологічними, тінкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями за загальноприйнятими методами. Дослідження чутливості виділених культур до антибіотиків та їх інтерпретація проводились у відповідності до вимог EUCAST (2018) та Наказу № 167 МОЗ України (2007).

Для експериментальних досліджень *in vitro* використовували антибактеріальний засіб “Піофаг” виробництва ТОВ “ФАРМЕКСГРУП”, Україна. До 1 мл препарату входило не менше 1×10^5 фагових часток до таких видів мікроорганізмів: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*. Препарат рекомендований для лікування та профілактики гнійно-запальних і кишкових захворювань, викликаних стафілококами, стрептококами, синьогнійною паличкою, патогенною кишковою паличкою різних серогруп, протеєм. Препарат застосовують як монотерапію, так і у складі комбінованого лікування.

Вивчення чутливості до бактеріофагу проводили крапельним методом *in vitro*. Для серії дослідів готували суміш добової агарової культури мікроорганізму в ізотонічному розчині хлориду натрію, яку наносили на поживний агар, а потім – краплю фага. Після інкубації при 35 °C протягом 18-20 годин визначали дію антибактеріального препарату. Проведена статистична обробка отриманих даних.

Для роботи було взято наступний штам музейної культури: *S. aureus* ATCC 25923. Проведені дослідження виявили, що музейний штам був чутливим до антибактеріального препарату “Піофаг” протягом всього періоду дослідження.

Результати та їх обговорення

Для визначення загальної характеристики відібраних клінічних штамів, що були ізолювані від хворих, госпіталізованих у клініку кістково-гнійної хірургії, було проведено аналіз антибіотикорезистентності зазначених штамів *S. aureus*.

З метою можливої оцінки дії бактеріофагу на вищезазначені клінічні штами нами були проаналізовані деякі параметри їх походження, а саме: тривалість знаходження їх в організмі хворого – персистенція при хронічному перебігу захворювання (I група) або виявлення їх при гострому ускладненні чи тимчасовому носійстві (II група), резистентність ізолюваних штамів визначена в лабораторії (табл. 2).

Загальними характерними рисами антибіотикорезистентності були висока резистентність обох груп до амоксициліну (38,7% та 68,6%, відповідно в I та II групах), нижча – до еритроміцину (4,0% та 17,6%, відповідно в I та II групах) та до сульфаметокса-золу/триметоприму (6,5% та 9,8%, відповідно в I та II групах). У хворих із гострими ускладненнями та носіїв *S. aureus* не було виявлено резистентності культур до ципрофлоксацину та амікацину, у хворих із хронічним перебігом ускладнень 8,9% штамів *S. aureus* були не чутливі до ципрофлоксацину, вірогідно, через часте використання цього антибіотика при лікуванні (див. табл. 2, рис. 1).

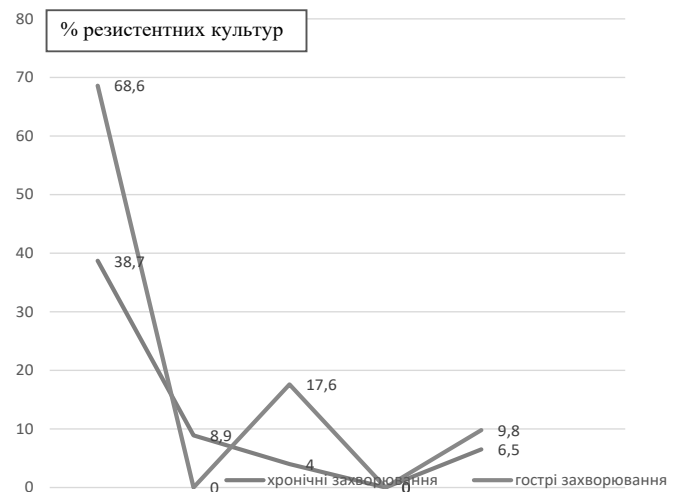


Рис. 1. Профіль резистентності клінічних штамів *S. aureus*, ізолюваних від хворих з ортопедо-травматологічною патологією з хронічним та гострим перебігом інфекційних ускладнень

Таблиця 2
Антибіотикорезистентність клінічних штамів *S. aureus*, виділених від хворих з ортопедо-травматологічною патологією

Антибіотики	Антибіотикорезистентність штамів					
	Загальна група, %		Штами при хронічному перебігу ускладнень, % (I)		Штами при гострих ускладненнях, % (II)	
	чутливий	нечутливий	чутливий	нечутливий	чутливий	нечутливий
Амоксицилін	65,0	47,3	71,1	38,7	52,5	68,6
Ципрофлоксацин	5,2	6,2	7,9	8,9	0	0
Еритроміцин	21,0	13,7	15,8	4,0	15,8	17,6
Амікацин	12,2	0	10,5	0	31,6	0
Сульфаметоксазол/триметоприм	0	7,4	0	6,5	0	9,8

Таблиця 3

Антибіотикорезистентність клінічних штамів *S. aureus* із різною чутливістю до препарату “Піофаг”

Відношення до бактеріофагу	Абсолютне число, / %	Антибіотикорезистентність клінічних штамів <i>S. aureus</i> , %					
		амоксацилін	ципрофлоксацин	еритроміцин	амікацин	сульфаметоксазол/триметоприм	кліндаміцин
Чутливі штами	54 / 25,6	35 / 64,8	6 / 11,1	12 / 22,5	5 / 9,2	0	0
Резистентні штами	157 / 74,4	85 / 54,2	10 / 6,4	27 / 17,1	16 / 10,2	11 / 7,0	14 / 9,0
Загальна кількість	211	120 / 56,9	16 / 7,6	39 / 18,5	21 / 9,9	11 / 5,2	14 / 6,6

Визначено чутливість *in vitro* до антибактеріального засобу “Піофаг” 232 клінічних штамів *S. aureus*, ізольованих з виділень хворих з інфекційними ускладненнями ортопедо-травматологічної патології. Загалом було визначено 57 чутливих штамів, що склало 24,5% від досліджуваних штамів стафілококів. 175 (75,4%) клінічних штамів *S. aureus* були нечутливими до “Піофагу”. *In vitro* проведені дослідження з музейним штамом *S. aureus* ATCC 25923 дали позитивні результати, тобто препарат “Піофаг” мав повну бактеріостатичну дію.

За результатами отриманих характеристик визначено, що чутливість клінічних ізолятів до бактеріофагу, виділеному при хронічному перебігу ускладнень у хворих I групи, складала 23,5%; при гострому перебігу чи носійстві – 27,1% штамів (табл. 3, рис. 2).

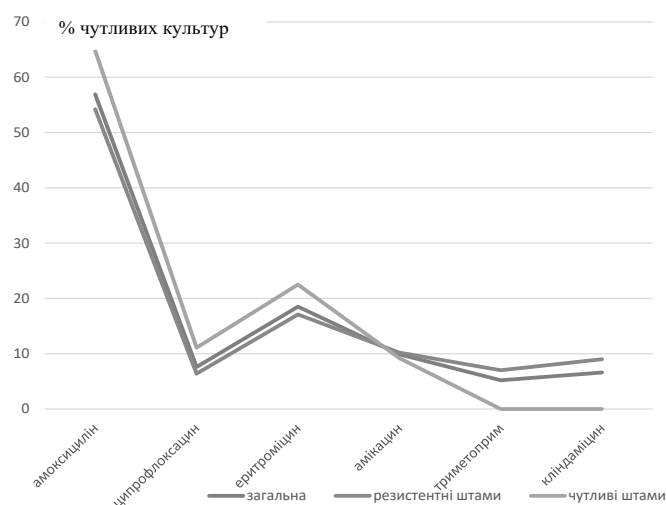


Рис. 2. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *S. aureus* із різною чутливістю до препарату “Піофаг”

З урахуванням чутливості до антибіотиків ізолятів *S. aureus* двох досліджуваних клінічних груп, була проаналізована їх чутливість чи резистентність до препарату “Піофаг” (табл. 4, рис. 3 та табл. 5, рис. 4). Результати проведеного аналізу свідчать, що більш чутливими до “Піофагу” виявились штами від хворих із хронічним перебігом ускладнень, що були резистентними до амоксициліну (71,1% проти 52,5% з II групи); еритроміцину (15,8% в обох групах) та ципрофлоксацину (17,9% та 0 з II групи).

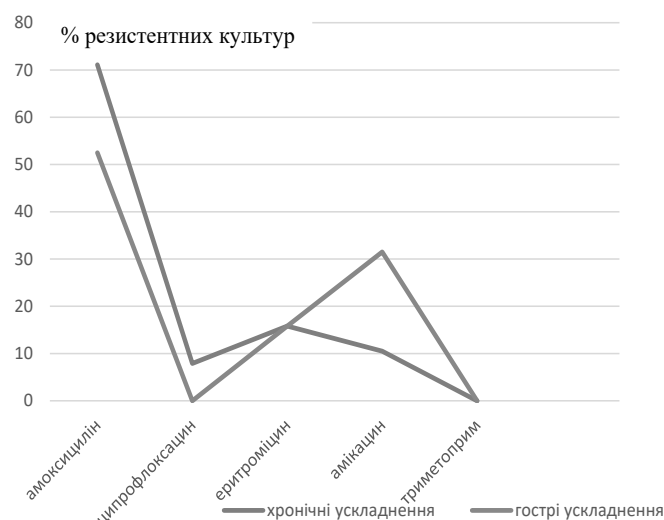


Рис. 3. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *S. aureus*, ізольованих від хворих з інфекційними ускладненнями ортопедо-травматологічної патології та чутливих до антибактеріального препарату “Піофаг”

Таблиця 4

Антибіотикорезистентність клінічних штамів *S. aureus*, ізольованих від хворих з інфекційними ускладненнями ортопедо-травматологічної патології та чутливих до антибактеріального препарату “Піофаг”

Групи хворих з виділенням штамів	Антибіотикорезистентність чутливих до бактеріофагу штамів, %:				
	амоксацилін	ципрофлоксацин	еритроміцин	амікацин	Сульфаметоксазол/триметоприм
Хронічний перебіг ускладнень	71,1	7,9	15,8	10,5	0
Гострі ускладнення	52,5	0	15,8	31,5	0
Загальна кількість	65,0	5,2	21,0	12,2	0

Антибіотикорезистентність клінічних штамів *S. aureus*, ізольованих від хворих з інфекційними ускладненнями ортопедо-травматологічної патології та резистентних до антибактеріального препарату “Піофар”

Групи хворих із виділенням штамів	Антибіотикорезистентність резистентних до бактеріофагу штамів, %:				
	амоксацилін	ципрофлоксацин	еритроміцин	амікацин	сульфаметоксазол/триметоприм
Хронічний перебіг ускладнень	38,7	8,9	4,0	0	6,5
Гострі ускладнення	68,6	0	17,6	0	9,8
Загальна кількість	47,4	6,2	13,7	0	7,4

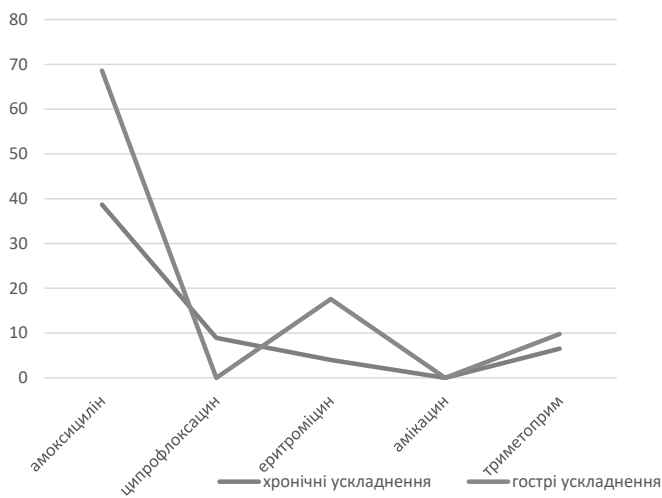


Рис. 4. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *S. aureus*, ізольованих від хворих з інфекційними ускладненнями ортопедо-травматологічної патології та резистентних до антибактеріального препарату “Піофар”

Висновки

Проведені попередні дослідження *in vitro* щодо визначення чутливості клінічних штамів *S. aureus*, ізольованих від хворих з інфекційними ускладненнями ортопедо-травматологічної патології при хронічному чи/та гострому перебігу, визначили, що загалом 24,5% ізолятів були чутливими до антибактеріального препарату “Піофар”. Штами, виділені при хронічному перебігу ускладнень, визначені як чутливі до препарату “Піофар” у 23,5%; при гострих процесах чи носійстві – у 27,1%.

Препарат “Піофар” *in vitro* був більш чутливий до резистентних культур, а саме резистентних до таких антибіотиків, як амоксицилін (у 65,0% штамів), та еритроміцин (21,0% штамів), менше – резистентних до амікацину (12,2% штамів) та ципрофлоксацину (5,2% штамів).

Виявлені закономірності можуть бути початком регулярного динамічного моніторингу штамів, виділених від хворих із різними нозологіями, в разі зни-

ження ефективності курсів антибіотикотерапії згідно з сучасними вимогами до фаготерапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки статті.

References

1. Volk A.A., Boichenko M.S., Matveeva Y.V., Zhuk A.V., Boichenko S.V. Bakteriofagy: nova paradyhma ta perevahy pered antybiotykomu u likovalno-profilaktychnykh tsiliakh. Naukoiemni tekhnolohii. 2017. № 2 (34). p. 150-157.
2. Aslanov B.I., Zueva L.P., Kaftyreva L.A., Bojczov A.G., Akimkin V.G., Dolgij A.A., Brusina E.B., Drozdova O.M. Racional'noe primeneniye bakteriofagov v lechebnoy i protivoe'pidemicheskoy praktike. Federal'ny'e klinicheskie rekomendaczii. Moskva. 2014. 39 p.
3. Mendzy'brodski R., Borisovskij Y., Veber-Dombrovskaya B., Fortuna V., Letkevich S., Shufnarovskij K. i dr. Klinicheskie aspekty' fagoterapii. Adv. Virus Res. 2012. 83. 73-121. DOI: 10.1016 / B978-0-12-394438-2.00003-7.
4. Pokrovskaya M.P., Kaganova L.S., Morozenko M.A., Bulgakova A.G., Skaczenko E.E. Lecheniye ran bakteriofagom NARKOMZDRAV SSSR Gosudarstvennoe izdatel'stvo mediczinskoj literaturi. Moskva. 1941. Leningrad. 70 p.
5. Rohde C, Resch G, Pirnay JP, Blasdel BG, Debarbieux L, Gelman D, Górski A, Hazan R, Huys I, Kakabadze E, Łobocka M, Maestri A, Almeida GMF, Makalatia K, Malik DJ, Mašlaňová I, Merabishvili M, Pantucek R, Rose T, Štveráková D, Van Raemdonck H, Verbeke G, Chanishvili N. Expert Opinion on Three Phage Therapy Related Topics: Bacterial Phage Resistance, Phage Training and Prophages in Bacterial Production Strains. Viruses. 2018. Apr 5;10(4). pii: E178. DOI: 10.3390/v10040178.
6. Veber-Dombrovskaya B., Muľchik M., Gurskij A. Bakteriofagovaya terapiya bakterial'ny'kh infekczij: obnovleniye opy'ta nashego instituta. Arkhipelag Immunol. Ther. Exp. 2000. 48. 547-551.
7. Morozova V.V., Vlassov V.V. and Tikunova N.V. Applications of Bacteriophages in the Treatment of Localized Infections in Humans. Frontiers in Microbiology. August 2018. Volume 9. Article 1696. p. 1-8.
8. Van Bellegem D.D., Kliment F., Merabishvili M., Lavin R., Vanechut M. Pro- i protivovospalitel'ny'e reakczii mononuklearn'ny'kh kletok perifericheskoy krovi, induczirovanny'e fagami Staphylococcus aureus i Pseudomonas aeruginosa. 2017. Sci. Otchet 7 : 8004.10.1038 / s41598-017-08336-9.
9. Nir-Paz R., Gelman D., Khouri A., Sisson B.M., Fackler J., Alkalay-Oren S., Khalifa L., Rimon A., Yerushalmy O., Bader R. Successful Treatment of Antibiotic-resistant, Poly-microbial Bone

- Infection With Bacteriophages and Antibiotics. *Combination Clinical Infectious Diseases*. December 2019. Volume 69, Issue 11, 1. p. 2015-2018.
10. Derkach S.A., Voronkina I.A., Kotsar O.V., Krylova I.A., Holovenkina N.A., Holovakhina L.M. Chutlyvist shtamiv stafilokokiv, zbudnykiv hniino-zapalnykh infektsii, do komertsiiynykh preparativ bakteriofahiv. *Annals of Mechnikov Institute*. 2013. № 2. p. 40-44.
 11. D. Romero-Calle, R.G. Benevides, A. Góes-Neto, and C. Billington. Bacteriophages as Alternatives to Antibiotics in Clinical Care. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Sep; 8(3): 138.
 12. Midlenko V.I., Shevalaev G.A., Efremov I.M. Chuvstvitel'nost' k preparatam bakteriofagov vzbuditelej oslozhnenij u bol'nykh posle travm i operativnykh vmeshatel'stv na oporno-dvigatel'nom apparate. *Fundamental'ny'e issledovaniya*. 2013. № 9-5. p. 871-874.
 13. Lihonenko O.V., Dihtiar I.I., Ivashchenko D.M., Lihonenko O.O. Vykorystannia bakteriofahiv u kompleksi likuvannia khronichnykh ran. *Shchomisiachnyi naukovopraktychnyi zhurnal Klinichna khirurgiia*. 2011. № 11 (824) lystopad. p. 29.
 14. Vorobiei Y., Voronkova O., Sirokvasha O., Vinnikov A. Likuvalnoprofilaktychni preparaty bakteriofahiv. *Visnyk Lvivskoho universytetu. Serii biologichna*. 2014. Vypusk 64. p. 52-66.
 15. Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Cziru'nikova O.M. Vozmozhnosti ispol'zovaniya bakteriofagov v khirurgii i transplantologii. *Vestnik Transplantologii i iskusstvennykh organov*. Moskva. 2012. Tom XIV № 1. p. 107-113.
 16. Bryusov P.G., Zubriczkij V.F., Nizovoj A.V., Fominykh E.M. Fagoprofilaktika i lechenie bakteriofagov khirurgicheskikh infektsij. *Mil. Med. J.* 2011. № 4. p. 34-39.
 17. Elizabeth Kutter, Daniel De Vos, Guram Gvasalia. Phage Therapy in Clinical Practice: Treatment of Human Infections. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2010. № 11. p. 69-86
 18. Wolcott RD, Hanson JD, Rees EJ, Koenig LD, Phillips CD, Wolcott RA, et al. Analiz mikrobioty khronicheskoy rany u 2963 paczientov metodom pirosekvenirovaniya 16S rDNK. *Vosstanovlenie rany` Regen*. 2016. № 24. p. 163-174.
 19. Vorobiei I.S., Voronkova O.S., Polishko T.M., Vinnikov A.I. Porivniannia chutlyvosti plivkoutvoriuiuchykh i neplivkoutvoriuiuchykh shtamiv Staphylococcus spp. do likuvalnykh preparativ bakteriofahiv. *Bioriznomanittia ta rol tvaryn v ekosystemakh: Materialy VII Mizhnarodnoi naukovo konferentsii*. Dnipropetrovsk: Adverta, 2013. p. 8-9.
 20. Rakhim K., Kasim M., Rakhman Kh., Khan T.A., Akhmad I., Khan N. i dr. Ustojchivost' k antimikrobnym preparatam sredi bakterij, vyrabatyvayushhikh aerobny'e bioplenki, vydennykh iz khronicheskikh ran v bol'niczhakh tretichnogo urovnya v Peshavare, Pakistan. *J. Ukhod za ranoj*. 2016. № 25. p. 480-486.
 21. Samokhin A.G., Fyodorov E.A., Kozlova Yu.N., Tikunova N.V., Pavlov V.V., Morozova V.V., Kret'en S.O. Primenenie liticheskikh bakteriofagov pri khirurgicheskom lechenii paraproteznoj infektsii endoproteza tazobedrenogo sustava (pilotnoe izdanie). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. Elektronnyj nauchnyj zhurnal*. ISSN 2070-7428. 2016. № 6.

Determination of Sensitivity of Clinical Strains of *S. aureus* Isolated from Patients with Orthopedic and Traumatological Pathology to the Antibacterial Agent “Piophagus”

Liutko O.B., Vytrak K.V., Mytiakyna Y.Iu.

SI “Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine”, Kyiv

Summary. *The resistance of clinical microorganism strains isolated in modern hospitals to the corresponding antimicrobial agents, namely antibiotics, is increasing from year to year. Knowledge of the existence of a natural antimicrobial agent that can penetrate the necessary parts of the body and selectively fight pathogens is very desirable in modern medicine. Bacteriophages are one of the most promising alternatives to antibiotics for practical use. In the past, testing of phage therapy has already taken place with the implementation of numerous experimental and practical studies. However, the lack of standardized standards and their planned implementation can explain the infrequent use in practice of this method in the treatment of infectious diseases or postoperative infectious complications at present. A limitation is also the fact that the therapeutic effect after treatment with bacteriophages varies widely and has certain features. This, in general, is associated with the features of different loci when using such drugs and various sensitivity of microorganism strains to a single phage or their combination. Today, there is a better understanding of the pharmacology, immunology, safety and potential of bacterial resistance of phages. There is a growing number of well-performed clinical trials describing the effectiveness of phage therapy. New technologies provide tools to optimize the treatment strategies. The work analyzes the sensitivity of clinical strains of *S. aureus* isolated from patients with orthopedic and traumatological pathology, and preliminary generalizations are made. In vitro studies determining the sensitivity of clinical strains of *S. aureus* isolated from patients with infectious complications of orthopedic and traumatological pathology in chronic and/or acute course, determined that 24.5% of the isolates were sensitive to the antibiotic “Piophagus”. The revealed patterns can be used as the results of standardized monitoring of clinical strains of *S. aureus* in the case of a decrease in the effectiveness of antibiotic therapy in accordance with modern requirements and the transition to phage therapy in practice.*

Key words: *bacteriophages, antibiotic resistance, infectious complications, phage therapy, clinical trials.*

Определение чувствительности клинических штаммов *S. aureus*, выделенных от больных ортопедо-травматологического стационара, к антибактериальному средству “Пиофаг”

Лютко О.Б., Витрак К.В., Митякина И.Ю.

ГУ “Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины”, г. Киев

Резюме. Устойчивость выделенных в современных стационарах клинических штаммов микроорганизмов к соответствующим противомикробным препаратам, а именно антибиотикам, увеличивается из года в год. Знание о существовании природного антимикробного средства, которое может проникать в необходимые участки тела и выборочно бороться с возбудителями, очень актуально в современной медицине. Бактериофаги представляют собой одну из наиболее перспективных альтернатив антибиотикам для практического применения. В прошлом апробация фаговой терапии уже состоялась с выполнением многочисленных экспериментальных и практических исследований. Но отсутствие планового их проведения и стандартизированных нормативов может объяснить нечастое использование на практике этого метода при лечении инфекционных заболеваний или послеоперационных инфекционных осложнений в настоящее время. Ограничением служит и то, что терапевтический эффект после лечения бактериофагами колеблется в широких пределах и имеет определенные особенности. Это, в общем, связано с особенностями различных локусов при использовании таких препаратов и различной чувствительностью штаммов микроорганизмов к отдельному фагу или их комбинации. На сегодня существует лучшее понимание фармакологии, иммунологии, безопасности и потенциала бактериальной устойчивости фагов. Растет число хорошо выполненных клинических испытаний, описывающих эффективность фаговой терапии. Новые технологии предоставляют инструменты для оптимизации стратегий ее терапии. В работе проведен анализ определения чувствительности клинических штаммов *S. aureus*, выделенных от больных с ортопедо-травматологической патологией и сделаны предварительные обобщения. Проведенные исследования *in vitro* по определению чувствительности клинических штаммов *S. aureus*, изолированных от больных с инфекционными осложнениями ортопедо-травматологической патологии при хроническом и/или остром течении, определили, что 24,5% изолятов были чувствительными к антибактериальному препарату “Пиофаг”. Выявленные закономерности могут быть использованы как результаты стандартизированного мониторинга клинических штаммов *S. aureus* в случае снижения эффективности курсов антибиотикотерапии согласно современным требованиям и перехода на практике к фаготерапии.

Ключевые слова: бактериофаги, антибиотикорезистентность, инфекционные осложнения, фаготерапия, клинические испытания.

Для листування: Лютко Ольга Борисівна, к.м.н, завідувач лабораторії мікробіології, ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України”, Бульварно-Кудрявська вул., 27, Київ, 01601, Україна. Тел. +38(044)4866067. E-mail: o.liutko@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8233-3041.

For correspondence: Liutko Olha B., Ph.D. in Medicine, Head of the Laboratory of Microbiology and Chemotherapy, SI “Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine”, 27 Bulvarno-Kudriavska St., Kyiv, 01601, Ukraine. Tel. +38(044)4866067. E-mail: o.liutko@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8233-3041.