

## Влияние бактериофагов на биопленки *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией

Гордина Е.М., Божкова С.А., Смирнова Л.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:  
Екатерина Михайловна Гордина  
Эл. почта: emgordina@rniito.ru

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, биопленки, бактериофаг, ортопедическая инфекция.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

**Цель.** Оценить действие комбинированного препарата бактериофагов на биопленкообразование (БПО) и сформированные биопленки *S. aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией.

**Материалы и методы.** Протестировано 50 клинических изолятов *S. aureus*, полученных от пациентов, находящихся на стационарном лечении. Видовую идентификацию выполняли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии, определение чувствительности к антибиотикам – в соответствии с рекомендациями EUCAST (v21). Фагочувствительность изолятов к препарату бактериофагов «Сектафаг» («Микроген», Россия) определяли на мясопептонном агаре. Антибактериальное действие фагов в отношении *S. aureus* ATCC 29213 и *S. aureus* ATCC 43300 оценивали путем построения кинетических кривых роста. Биопленки чувствительных к бактериофагам штаммов *S. aureus* формировали по методу O'Toole (2011). Степень БПО оценивали в соответствии с критериями Stepanovic. Влияние бактериофагов на формирование биопленки *S. aureus* изучали путем совместной инкубации фагов и бактерий с последующим расчетом процентного ингибирования относительно контроля без внесения препарата. Действие фагов на сформированные биопленки определили путем обработки 24-часовых пленок *S. aureus* препаратом в течение суток и с контролем.

**Результаты.** Среди изученных 50 клинических штаммов *S. aureus* чувствительными к действию фагов были 43 изолята (86%), включая 22 MSSA и 21 MRSA. Все тестируемые фагочувствительные культуры характеризовались биопленкообразующей способностью различной степени выраженности: 28% – слабой, 35% – умеренной, 37% – сильной. Ингибирование формирования биопленок определяли у всех протестированных штаммов MRSA, при этом у 73% изолятов индекс ингибирования БПО был более 80%, что превышало данный показатель для MSSA в 2,5 раза. В свою очередь, деструкция сформированной биопленки под действием бактериофага составила 72% для всех *S. aureus*. У 57% штаммов MSSA снижение биомассы биопленки в сравнении с контролем составило более 80%, при этом данный показатель был в 2 раза выше, чем у MRSA.

**Выводы.** Полученные результаты позволяют говорить о высокой эффективности препарата бактериофагов *in vitro* в отношении БПО как одного из главных факторов персистенции стафилококков.

### Original Article

## Effects of bacteriophages on biofilms formed by *Staphylococcus aureus* isolated from patients with orthopedic infection

Gordina E.M., Bozhkova S.A., Smirnova L.N.

Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:  
Ekaterina M. Gordina  
E-mail: emgordina@rniito.ru

Key words: *Staphylococcus aureus*, biofilms, bacteriophage, orthopedic infection.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

**Objective.** To study effects of bacteriophages on biofilm formation and formed biofilm by *S. aureus* isolated from patients with orthopedic infection.

**Materials and methods.** A total of 50 clinical strains of *S. aureus* were tested. Species identification was performed by MALDI-TOF MS, antibiotic susceptibility – in accordance with the EUCAST v21. Isolates susceptibility to bacteriophages «Sextafag» (Microgen, Russia) was determined by MPA medium. The antibacterial activity of phages against *S. aureus* ATCC 29213 and *S. aureus* ATCC 43300 was evaluated by growth kinetic curves. Biofilms of bacteriophage-sensitive *S. aureus* strains were formed according to the protocol described by O'Toole. Isolates were divided into categories in accordance with the Stepanovic criteria. The effects of bacteriophages on the formation of *S. aureus* biofilm were studied by co-incubation of phages and bacteria followed by calculation of the percentage inhibition relative to the control without the introduction of the phages. The effect of phages on 24-hour biofilms formed by staphylococci was also evaluated in comparison with the control.

**Results.** Out of 50 clinical *S. aureus* strains studied, 43 isolates (86%) were susceptible to phages, including 22 MSSA and 21 MRSA. All phage-susceptible cultures were characterized by biofilm-forming ability of varying degree: 28% – weak biofilm producer, 35% – moderate, 37% – strong. Inhibition of

biofilm formation was determined in all tested MRSA strains, while in 73% of isolates the index of biofilm formation inhibition was more than 80%, which exceeded this indicator for MSSA by 2.5 times. In turn, the destruction of the formed biofilm under the action of the bacteriophage was 72% for all *S. aureus*. In 57% of MSSA strains, the decrease in biofilm biomass in comparison with the control was more than 80%, while this indicator was 2 times higher than for MRSA.

**Conclusions.** The results demonstrated a high *in vitro* efficacy of bacteriophages against biofilm formation in *S. aureus*.

## Введение

Инфекция протезированных суставов является важной проблемой современной медицины. По данным литературы, частота развития данного осложнения составляет от 2,5% после первичного эндопротезирования до 20% после ревизионных операций, при этом летальность от данного осложнения достигает 2,5% [1]. В случае выполнения ревизионной операции по поводу уже имеющейся инфекции, ее рецидивы развиваются в 25–67% [2]. Особенностью инфекционных осложнений ортопедических вмешательств являются слабо выраженная воспалительная реакция организма пациента, а также способность патогенов к адгезии и формированию биопленок на поверхностях костей и имплантатов [3, 4]. Биопленки представляют собой микробные сообщества, которые встроены в самостоятельно продуцируемую матрицу внеклеточных полимерных веществ, объединяющую бактериальные клетки в единую систему и выполняющую структурно-образующую функцию [3–5].

Основными возбудителями ортопедической инфекции являются стафилококки [6]. *Staphylococcus aureus* считается наиболее важным клиническим видом и характеризуется выраженной способностью к формированию биопленок [7]. Образование биопленки стафилококками – это один из факторов персистенции, который помогает бактериям преодолевать неблагоприятные условия окружающей среды, обеспечивая устойчивость к антибактериальным веществам и вызывая различные инфекции с хроническим течением [8]. По данным Rohde H. и соавт., способность формировать биопленки на биологических материалах – это основной фактор распространения стафилококковой инфекции. В своем исследовании авторы изучили 50 метициллиноврезистентных (MRSA) и 50 метициллиночувствительных (MSSA) изолятов из ожоговых ран, все из которых образовали биопленки [7]. Закрепленные в матриксе бактерии претерпевают ряд метаболических изменений, приобретая отличия друг от друга и формируя несколько бактериальных фенотипов: клетки-персистеры, малые колонии и жизнеспособные, но некультивируемые бактерии [3]. Все это обеспечивает длительное существование патогенов в очаге инфекции, возможность распространения в другие локусы при диссеминации бактериальных биопленочных кластеров, а также защиту от действия антибиотиков, которые обладают низкой эффективностью против клеток-персистеров [9]. Однако бактериофаги (БФ) обладают большей способностью нацеливаться на пленочные бактерии, вне зависимости от их метаболического состояния. БФ индуцируют ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс, а также способны

инфицировать клетки-персистеры, оставаясь в них бездействующими и активируясь при переходе бактерий в метаболически активное состояние [10, 11]. При этом инфицированные бактерии способствуют быстрому и эффективному размножению фагов [12].

Хроническое течение инфекционного процесса и низкая доступность для антибиотиков обуславливают необходимость поиска новых перспективных средств борьбы с перипротезной инфекцией, и значительный интерес представляет изучение антибактериального действия препарата БФ в отношении штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией, а также влияние фагов на процесс БПО и уже сформированную бактериальную пленку стафилококков.

**Цель** исследования – оценить действие комбинированного препарата БФ на БПО и сформированную биопленку *S. aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией.

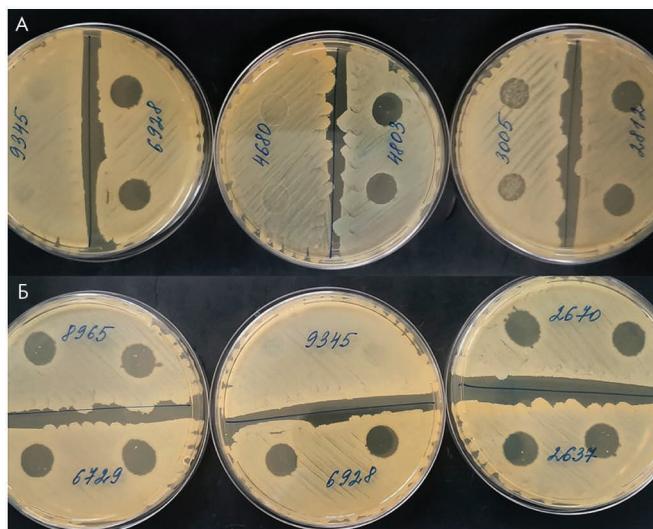
## Материалы и методы

Всего протестировано 50 клинических изолятов *S. aureus*. Выделение культур проводили в соответствии со стандартными ручными методиками, принятыми в лаборатории в 2021 г. Материалом для исследования служили тканевые биоптаты, раневое отделяемое, синовиальная жидкость и удаленные металлоконструкции (части эндопротезов, винты, пластины, цементные спайсеры), полученные от пациентов, находящихся на стационарном лечении. Видовую идентификацию выполняли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1. (Bruker Daltonics, Германия), Score  $\geq 2,0$ . Чувствительность к антибиотикам выделенных культур определяли в соответствии с рекомендациями EUCAST (v.21) [13].

### Анализ антибактериальной активности

Наличие чувствительности к препарату БФ «Секстрафаг» («Микроген», Россия) определяли на мясопептонном агаре (МПА). Бактериальную взвесь (0,5 по МакФарлану) распределяли по поверхности МПА и через 10 мин. на поверхность агара дозатором наносили 10 мкл препарата БФ в дубликатах. Чашки инкубировали при 37°C в течение 18 ч. (Рисунок 1).

Антибактериальную активность в отношении эталонных штаммов *S. aureus* ATCC 29213 и *S. aureus* ATCC 43300 оценивали путем построения кинетических кривых роста. В 4 лунки 96-луночного планшета вносили



**Рисунок 1.** Определение чувствительности штаммов MSSA (А) и MRSA (Б) к препарату БФ

Наличие зоны подавления роста культуры на МПА в месте нанесения капли у чувствительных к фагу штаммов.

125 мкл питательной среды – бульона Мюллера – Хинтон (МХБ), 125 мкл препарата БФ и 20 мкл бактериальной взвеси ( $1 \times 10^5$  КОЕ/мл). В контрольные лунки вносили только МХБ и взвесь бактерий. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 18 ч. в спектрофотометре Spectrostar NANO (BMG, Германия). Исследование состояло из 20 циклов по 3600 сек., OD<sub>600</sub>. Анализ полученных кривых проводили в программе Spectrostar NANO MARS.

#### Оценка влияния БФ на БПО клинических штаммов

Биопленки чувствительных к БФ штаммов *S. aureus* формировали по методу O'Toole (2011) [14]. В лунки плоскодонного планшета вносили 125 мкл питательной среды, 125 мкл препарата «Секстафаг» и 20 мкл бактериальной взвеси ( $1 \times 10^8$  КОЕ/мл). В контрольные лунки вносили только питательную среду и взвесь бактерий. Планшеты инкубировали 24 ч. при 37°C, затем промывали, высушивали и окрашивали 0,1% раствором генцианвиолета с последующей спиртовой экстракцией. Биомассу сформированных пленок оценивали по оптической плотности (ОП) полученных экстрактов красителя при 570 нм («Spectrostar Nano»). Степень БПО определяли в соответствии с критериями Stepanovic [15]. Процентное ингибирование БПО рассчитывали, используя методику Kumari P. и соавт. [16].

#### Оценка влияния БФ на сформированные 24-часовые биопленки

Биопленки формировали описанным выше способом, используя только питательную среду и бактерии. Планшеты инкубировали 24 ч. при 37°C, затем промывали, высушивали и опытные лунки обрабатывали 200 мкл препарата «Секстафаг» (контрольные – пита-

тельная среда). Через 24 ч. лунки промывали, высушивали и окрашивали 0,1% раствором генцианвиолета с последующей спиртовой экстракцией. Биомассу пленок оценивали по ОП полученных экстрактов красителя при 570 нм («Spectrostar Nano»).

#### Статистический анализ

Полученные данные анализировали с использованием программы Statistica (версия 13). Оценку нормальности распределения значений выполняли количественным методом Шапиро – Уилка (W-тест), а наличие статистической значимости различий – при помощи t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Типовые штаммы *S. aureus* ATCC 29213 и *S. aureus* ATCC 43300 характеризовались чувствительностью к БФ (Рисунок 2).

ОП МХБ с взвесью бактерий в присутствии БФ была статистически значимо меньше в сравнении с контрольными показателями без добавления фаговой смеси ( $p < 0,001$ ), и изученные типовые штаммы характеризовались чувствительностью к тестируемому препарату.

Среди изученных клинических штаммов *S. aureus* чувствительными к действию фагов были 43 из 50 изолятов (86%), включая 22 MSSA и 21 MRSA.

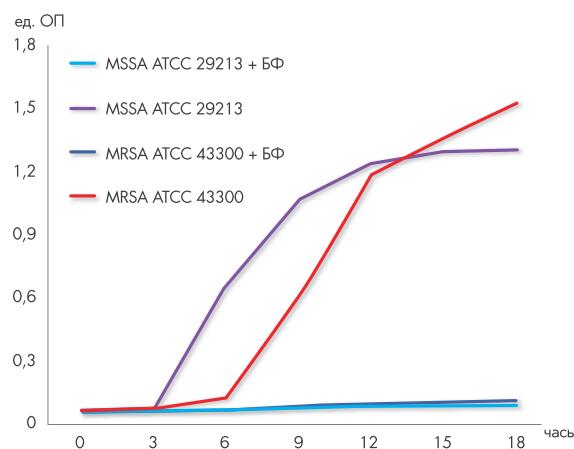
#### Оценка влияния БФ на БПО клинических штаммов *S. aureus*

В исследование были включены 43 фагочувствительных изолята *S. aureus*. Все тестируемые культуры характеризовались биопленкообразующей способностью различной степени выраженности: слабой – 12 (28%), умеренной – 15 (35%), сильной – 16 (37%) (Рисунок 3). Для изученных штаммов стафилококков определяли ингибирование БПО на 76% и 79% у изолятов с умеренной и сильной БПО способностью.

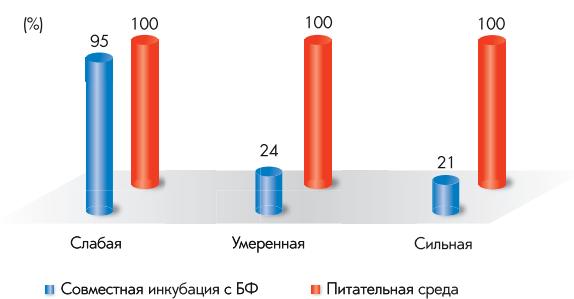
Для 93% штаммов *S. aureus* регистрировали замедление БПО в присутствии препарата БФ. Ингибирование формирования биопленок показано у всех протестированных штаммов MRSA ( $n = 22$ ), при этом у 73% изолятов индекс ингибирования БПО составил более 80%, что превышало данный показатель для MSSA ( $n = 21$ ) в 2,5 раза (Рисунок 4).

Обратная закономерность выявлена при оценке влияния препарата БФ на сформированные 24-часовые стафилококковые биопленки. Показатель деструкции составил 72% для всех тестируемых штаммов *S. aureus*. Суточные биопленки MSSA характеризовались большей чувствительностью к БФ, и у 91% изолятов регистрировали снижение биомассы пленок (Рисунок 5).

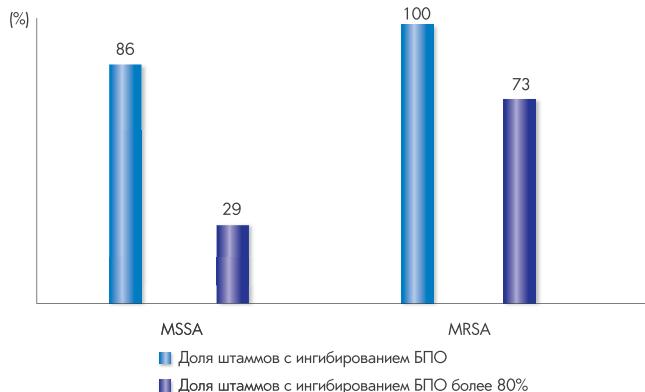
Более чем в половине случаев БФ снижали биомассу пленок, сформированных изолятами. У 57% штаммов MSSA снижение толщины биопленки в сравнении с контролем составило более 80%, при этом данный показатель был в 2 раза выше, чем у MRSA.



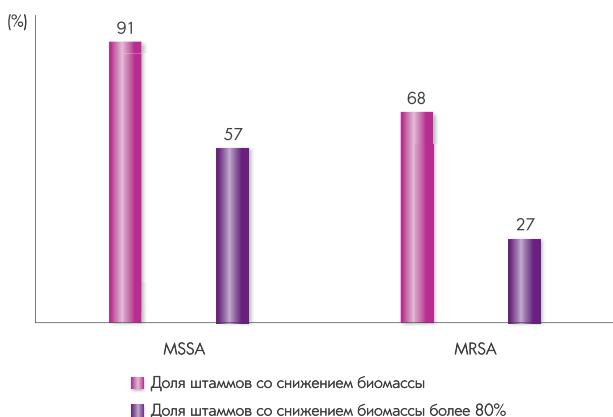
**Рисунок 2.** Динамика роста бактериальной биомассы *S. aureus* ATCC 29213 и *S. aureus* ATCC 43300 в течение 18 ч. в присутствии БФ и в питательной среде без препарата



**Рисунок 3.** Доля биомассы биопленок *S. aureus*, сформированных в присутствии БФ, в сравнении с контролем в зависимости от их биопленкообразующей способности



**Рисунок 4.** Доля штаммов *S. aureus* с ингибированием БПО в течение суток совместной инкубации с препаратом БФ



**Рисунок 5.** Доля штаммов, для которых зарегистрировали снижение биомассы суточных биопленок после обработки препаратом БФ в течение 24 ч.

## Обсуждение

Роль бактериальных биопленок является фундаментальной при развитии хронических инфекций, особенно в присутствии имплантатов. В своей работе Sanchez C. и соавт. изучали влияние стафилококковых биопленок на функцию остеобластов и их патогенетическую роль при остеомиелите. Авторы установили, что компоненты биопленок *S. aureus* могут способствовать потере костной массы при хроническом остеомиелите за счет снижения жизнеспособности остеобластов и остеогенного потенциала, тем самым ограничивая рост новой кости, и стимулирования резорбции кости за счет увеличения экспрессии RANKL остеобластами [17].

Недавние исследования показали роль фагов в предотвращении образования бактериальных биопленок, а также их разрушении [5, 9–11]. Взаимодействие фагов

с бактериальной клеткой на различных этапах БПО включает предотвращение бактериальной адгезии и колонизации, замедление роста и созревания биопленки, а также антибактериальное действие в отношении патогенов, приводящее к увеличению числа фагов внутри биопленки. Амплификация БФ обеспечивает распространение вирионов по водным каналам матрикса к другим непораженным фагам участкам биопленок.

González S. и соавт. подтвердили, что БФ способны проникать в биопленки, образованные штаммами с разной степенью восприимчивости к вирусам и способностью к БПО [18]. Согласно полученным нами данным, все изученные фагочувствительные штаммы стафилококков обладали способностью образовывать биопленки различной степени выраженности, что оказывало влияние на эффективность препарата БФ. Установленное незначительное снижение толщины биопленок (на 5%)

у культур со слабой степенью БПО, по-видимому, связано с минимальной разницей ОП спиртовых экстрактов красителя в опыте и контроле, обусловленной низкими значениями ОП, в отличие от штаммов с умеренной и высокой степенью БПО (на 76% и 79% соответственно). González S. и соавт. предположили, что факторами, определяющими скорость диффузии фагов в биопленках, являются количество прикрепленной биомассы, восприимчивость конкретного штамма, исходный титр фага, захват фага внеклеточным матриксом и его возможная инактивация [18].

Показано, что БФ способны экспрессировать деполимеризующие ферменты, разрушающие компоненты матрикса биопленки. Chan B. и соавт. установили, что энзимы фагового происхождения, разрушающие компоненты матрикса биопленок, как правило, не обладают токсичностью в отношении тканей животных [19]. Кроме того, данная группа ферментов обеспечивает адсорбцию БФ к бактериальной поверхности и способствует проникновению антибиотиков внутрь сформированной биопленки.

Полученные нами данные показали, что 40 из 43 фагочувствительных изолятов характеризовались снижением БПО *in vitro*, а среднее значение индекса ингибирования БПО составило 69,3%. По-видимому, данное действие реализуется за счет прямого взаимодействия бактериальных клеток и БФ при совместной инкубации. Воронкова О.С. и соавт. продемонстрировали, что препарат стафилококкового БФ снижал темпы прироста микробной биопленки, при этом максимальный эффект реализовался при его воздействии на 48-часовую пленку [20]. В наших экспериментах показатель деструкции стафилококковых 24-часовых биопленок составил более 70%. В то же время установлены различия в действии препарата БФ на биопленки штаммов *S. aureus* в зависимости от их чувствительности к антибиотикам. Так, эффект БФ был более выражен в отношении БПО MRSA,

и все тестируемые штаммы формировали биопленки с меньшей биомассой относительно контроля. В свою очередь, MSSA демонстрировали более значимое снижение биомассы сформированных пленок под действием БФ. Полученные результаты позволяют говорить о высокой эффективности препарата БФ *in vitro* в отношении одного из главных факторов персистенции стафилококков.

Несмотря на полученные данные, существует ряд ограничений фаготерапии: строгая специфичность, индукция продукции фагонейтрализующих антител, значительно меньшее количество клинических исследований, отсутствие конкретной нормативной базы, а также правовые вопросы [11].

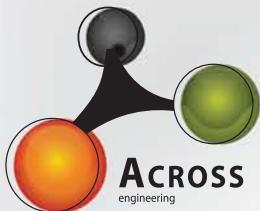
## Заключение

По-видимому, несмотря на имеющиеся ограничения, фаготерапия может рассматриваться как перспективный метод в составе комплексного лечения ортопедических инфекций, вызванных биопленкообразующими патогенами с различным профилем устойчивости к антибиотикам. Преимуществами фаготерапии являются специфичность, самоограничение (как только бактерия разрушена, фаг перестает функционировать), эффект, ограниченный местом инфицирования, высокая безопасность, эволюция (при возникновении резистентности БФ способен муттировать вместе с бактериями), лучшая переносимость пациентом, доступность для пациентов с аллергией на антибиотики, антибиопленочная активность. Однако до настоящего времени не существует валидированного подхода к клиническому использованию терапии БФ, что требует проведения сравнительных исследований. Следует отметить, что для успешной фаготерапии необходимо определение чувствительности штамма возбудителя к определенному фагу, что обеспечит элиминацию патогена и предупреждение формирования биопленок.

## Литература

- Samelis P.V., Papagrigorakis E., Sameli E., Mavrogenis A., Savvidou O., Koulouvaris P. Current concepts on the application, pharmacokinetics and complications of antibiotic-loaded cement spacers in the treatment of prosthetic joint infections. *Cureus*. 2022;14(1):e20968. DOI: 10.7759/cureus.20968
- Beck M., Christen B., Zdravkovic V., Brand C., Spoerri A. SIRIS report 2019. Annual report of the Swiss National Joint Registry. Hip and Knee 2012-2018 annual report, 2019. DOI: 10.13140/RG.2.2.15632.56323
- Gordina E.M., Bozhkova S.A. Bacterial biofilms in orthopedics: the problem and possible prospects for prevention. *RMJ*. 2021;8:29-32. Russian. (Гордина Е.М., Божкова С.А. Бактериальные биопленки в ортопедии: проблема и возможные перспективы профилактики. *РМЖ*. 2021;8:29-32.)
- Staats A., Li D., Sullivan A.C., Stoodley P. Biofilm formation in periprosthetic joint infections. *Ann Jt*. 2021;6:43. DOI: 10.21037/aoj-20-85
- Łusiak-Szelachowska M., Weber-Dąbrowska B., Górska A. Bacteriophages and lysins in biofilm control. *Virol Sin*. 2020;35:125-133. DOI: 10.1007/s12250-019-00192-3
- Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Tikhilov R.M., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V., et al. Adverse trends in the etiology of orthopedic infection: results of 6-year monitoring of the structure and resistance of leading pathogens. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(4):20-31. Russian. (Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В., Ливенцов В.Н. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентно-

- сти ведущих возбудителей. Травматология и ортопедия России. 2018;24(4):20-31.) DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31
7. Rohde H., Burandt E.C., Siemsen N., Frommelt L., Burdelski C., Wurster S., et al. Polysaccharide intercellular adhesin or protein factors in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from prosthetic hip and knee joint infections. *Biomaterials*. 2007;28(9):1711-1720. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.046
  8. Zhang G., Zhao Y., Paramasivan S., Richter K., Morales S., Wormald P., et al. Bacteriophage effectively kills multidrug resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates from chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:406-414. DOI: 10.1002/ialr.22046
  9. Harper D.R., Parracho H., Walker J., Sharp R., Hughes G., Werthén M., et al. Bacteriophages and biofilms. *Antibiotics*. 2014;3(3):270-284. DOI: 10.3390/antibiotics3030270
  10. Patey O., McCallin S., Mazure H., Liddle M., Smithyman A., Dublanchet A. Clinical indications and compassionate use of phage therapy: personal experience and literature review with a focus on osteoarticular infections. *Viruses*. 2018;11(1):18. DOI: 10.3390/v11010018
  11. Nazarov P.A. Alternatives to antibiotics: phage lytic enzymes and phage therapy *Vestnik RGMU*. 2018;1:5-15. Russian. (Назаров. П.А. Альтернативы антибиотикам: лизогенные ферменты бактериофагов и фаговая терапия. Вестник РГМУ. 2018;1:5-15.) DOI: 10.24075/brsmu.2018.002
  12. Gordillo Altamirano F.L., Barr J.J. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00066-18. DOI: 10.1128/CMR.00066-18
  13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. Available at: [www.eucast.org](http://www.eucast.org). Accessed July, 2022.
  14. O'Toole G.A. Microtiter dish biofilm formation assay. *J Vis Exp*. 2011;47:2437. DOI: 10.3791/2437
  15. Stepanović S., Vuković D., Hola V., Di Bonaventura G., Djukić S., Cirković I., et al. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *APMIS*. 2007;115(8):891-899. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm\_630.x
  16. Kumari P., Nath Y., Murty U.S., Ravichandiran V., Mohan U. Sortase A mediated bioconjugation of common epitopes decreases biofilm formation in *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol*. 2020;11:1702. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01702
  17. Sanchez C.J. Jr, Ward C.L., Romano D.R., Hurtgen B.J., Hardy S.K., Woodbury R.L., et al. *Staphylococcus aureus* biofilms decrease osteoblast viability, inhibits osteogenic differentiation, and increases bone resorption *in vitro*. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:187. DOI: 10.1186/1471-2474-14-187
  18. González S., Fernández L., Gutiérrez D., Campelo A.B., Rodríguez A., García P. Analysis of different parameters affecting diffusion, propagation and survival of staphylophages in bacterial biofilms. *Front Microbiol*. 2018;9:2348. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02348
  19. Chan B.K., Abedon S.T. Bacteriophages and their enzymes in biofilm control. *Curr Pharm Des*. 2015;21(1):85-99. DOI: 10.2174/1381612820666140905112311
  20. Voronkova O., Vorobey E., Rozhneva I., Shevchenko T. The influence of staphylococcal bacteriophage on the process of film formation of *Staphylococcus aureus* strains. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2019;8(1):71-77. Russian. (Воронкова О.С., Воробей Е.С., Рожнева И.Л., Шевченко Т.Н. Влияние стафилококкового бактериофиага на процесс пленкообразования штаммов золотистого стафилококка. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2019;8(1):71-77.)



# ЛИС «АКРОСС-КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ» (АКЛ) МОДУЛЬ БАКТЕРИОЛОГИЯ

Связывая разрозненное, создаем систему!



## КОНТАКТЫ:

г. Москва, 115114,  
3-й Павелецкий пр., д. 3  
+7(499) 347-36-31, +7(495) 347-39-38

г. Москва, 109469,  
ул. Братиславская, д. 27, корп. 2  
+7(499) 347-36-31, +7(495) 347-39-38

г. Санкт-Петербург, 198095,  
ул. Шкапина, д. 9-11, лит. А, пом. 64-Н  
+7(911) 956-10-90, +7(911) 190-75-59

*P. aeruginosa*

Включая цефазидим-  
резистентные штаммы

Карбапенем-резистентные  
*Enterobacteriaceae*

KPC, OXA-48 и др.

БЛРС-продуцирующие  
*Enterobacteriaceae*

В-лактамазы расширенного  
спектра

## РЕШИТЕЛЬНЫЙ УДАР ПО СЛОЖНЫМ ЦЕЛЯМ!



Препарат выбора для лечения тяжелых  
грамотрицательных инфекций, когда выбор  
терапии может быть критичным<sup>1,2</sup>

### У взрослых и детей старше 3 месяцев:<sup>2</sup>

- осложненные интраабдоминальные инфекции
- осложненные инфекции мочевых путей, включая пиелонефрит
- нозокомиальная пневмония (включая НП<sub>ивл</sub>)
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии

### У взрослых:

- бактериемия, которая возникает или предположительно связана с:
  - осложненной интраабдоминальной инфекцией
  - осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
  - с госпитальной пневмонией (включая НП<sub>ивл</sub>).

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®

МНН: цефазидим-г[авибактам].

Фармакологические свойства: авибактам является ингибитором бета-лактамаз не бета-лактамной структуры.

Он ингибирует бета-лактамазы классов А и С и некоторые бета-лактамазы класса D по Ambler, включая бета-лактамазы расширенного спектра (BLRS), KPC, OXA-48 карбапенемазы, а также ферменты AmpC. Авибактам не ингибирует бета-лактамазы класса D. Авибактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью *in vitro*. Цефазидим – антибиотик широкого спектра действия класса цефалоспоринов, активность которого в отношении многих значимых грамотрицательных и грамположительных патогенных бактерий показана *in vitro*. Цефазидим нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий в результате взаимодействия с пенициллиновизывающими белками (ПСБ), что приводит к разрушению клеточной стенки и гибели бактерий.

Показания к применению: Лечение следующих инфекций у взрослых пациентов, подростков и детей (от 3-х месяцев и старше):

- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);

инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Лечение взрослых пациентов с бактериемией, которая возникает в связи или предположительно связана с осложненной интраабдоминальной инфекцией, осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, или с госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких. Следует учитывать официальные рекомендации по применению антибактериальных препаратов.

Противопоказания:

- Гиперчувствительность к авибактаму, цефазидиму или натрию карбонату (вспомогательному веществу, входящему в состав препарата).
- Гиперчувствительность к цефалоспоринам.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины, монобактамы или карбапенемы).

• Детский возраст до 3 мес (эффективность и безопасность не установлены).

• Детский возраст до 2 лет с оцениваемым клиренсом креатинина <16 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>.

\*Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца.

С осторожностью: пациенты с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности на другие препараты, имеющие бета-лактамную структуру; пациенты с нарушением функции почек; пациенты детского возраста старше 3 мес.

Способ применения и дозы:

Дозировка у взрослых с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин: Содержимое одного флакона препарата Завицефта (2000 мг цефазидима + 500 мг авибактама) вводится внутривенно в виде инфузии соответствующим объемом в течение 2 часов. Инфузия проводится каждые 8 часов.

Рекомендуется следующая продолжительность терапии:

- осложненные интраабдоминальные инфекции – 5–14 суток;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит – 5–10 суток;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ – 7–14 суток;
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии – продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение.

Дозировка у пациентов детского возраста с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>: Рекомендуемая доза препарата Завицефта у детей (от 3 месяцев до 18 лет) зависит от возраста и веса пациента (см. таблицу 2 полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®). Продолжительность терапии должна определяться тяжестью инфекции, локализацией инфекции, клиническим и бактериологическим ответом пациента на лечение.

Применение у особых групп пациентов:

Требуется коррекция дозы у взрослых пациентов с оцениваемым КК < 50 мл/мин и у пациентов детского возраста старше 3 мес с оцениваемым клиренсом креатинина (КК) < 50 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, согласно рекомендациям, указанным в полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®.

Побочное действие: очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: канкрис (включая вульвовагинальный канкрис и канкрис ротовой полости), эрозии, тромбоцитоз, тромбоцитопения, головная боль, головокружение, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, повышенная активность трансаминаз, повышенная активность щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы, макулопапулезная сыпь, крапивница, зуд, тромбоз в месте инфузии, фибрин в месте инфузии, повышение температуры тела.

Передозировка: Передозировка может приводить к неврологическим нарушениям, обусловленным цефазидимом, которые включают энцефалопатию или перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: авибактам и цефазидим в клинически значимом диапазоне экспозиции не ингибируют основные транспортеры в почках и печени, поэтому вероятность возникновения лекарственного взаимодействия с помощью этих механизмов считается низкой. Применение цефалоспоринов в высоких дозах в комбинации с нефротоксичными лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды или мощные диуретики, может привести к нарушению функции почек.

Особые указания: как и при применении всех бета-лактамных антибиотиков, возможно развитие серьезных реакций повышенной чувствительности. Важно помнить о возможности развития антибиотикоассоциированного колита и псевдомембраннызированного колита у пациентов с диареей во время терапии препаратом Завицефта или после ее окончания.

Условия отпуска: по рецепту.

Форма выпуска: Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 2000 мг + 500 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл.

Перед назначением препарата глянкометьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛП-004289 от 15.05.2017.



ООО «Пfizer Инновации»:  
123112, Москва, Пресненская наб., д.10,  
БЦ «Башня на Набережной» (блок С)  
тел.: + 7 (495) 287-50-00,  
факс: + 7 (495) 287-53-00



Служба медицинской информации  
Medinfo.Russia@Pfizer.com  
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer  
на интернет-сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Завицефта® ЛП-004289. 2. Программа СКАТ / Под ред. С. В. Яковleva, и. д. - М.: Издательство «Перо», 2018. - 156 с.