

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Содержание

Болезни и возбудители

- Баранцевич Н.Е., Леванова В.В., Баранцевич Е.П.
117 Региональные особенности распространения *Candida auris*
- Козлов Р.С., Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В. и исследовательская группа «SPECTRUM»
127 Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование «SPECTRUM»)
- Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Сударики А.Б., Туполева Т.А., Паровичникова Е.Н., Филатов Ф.П.
138 Цитомегаловирус после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: реактивация или реинфекция новым штаммом?
- Гавриленко Д.И., Силивончик Н.Н.
147 Транслокация кишечной микрофлоры при циррозе печени: механизм, клиническое значение, маркеры
- 161** Резолюция по итогам совещания экспертов Российской Федерации по вопросам вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у взрослых

Антимикробные препараты

- Петровская Т.А., Тапальский Д.В.
166 Влияние антибиотиков разных групп на возникновение мутационной устойчивости к колистину у *Klebsiella pneumoniae*
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Лекманов А.У., Хайкина Е.В.
173 Цефтазидим-авибактам в педиатрии – «портрет» пациента: кому и когда?
- Зигангирова Н.А., Лубенец Н.Л., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю.
184 Антибактериальные препараты, снижающие риск развития резистентности
- 195** Резолюция совета экспертов по вопросу использования тиаμφеникола глицинат ацетилцистеината в лечении внебольничных респираторных инфекций

Антибиотикорезистентность

- Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С.
198 AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России

Опыт работы

- Ваганова А.Н., Борисенко С.В., Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н., Литвиненко И.В., Петунова Я.Г., Рока В.В., Вербов В.Н.
205 Инокулюм-эффект к цефазолину среди чувствительных к метициллину изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с заболеваниями кожи
- Швыдкая М.Г., Затевалов А.М., Митрохин С.Д., Джандарова Д.Т.
212 Сравнительная характеристика методов культивирования штаммов *Clostridioides difficile* и другой анаэробной флоры из образцов кала в рутинной практике бактериологической лаборатории

Инокулюм-эффект к цефазолину среди чувствительных к метициллину изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с заболеваниями кожи

Ваганова А.Н.¹, Борисенко С.В.¹, Нестерова Е.В.², Трофимова Н.Н.², Литвиненко И.В.², Петунова Я.Г.², Рока В.В.¹, Вербов В.Н.¹

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

² Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Анастасия Николаевна Ваганова
Эл. почта: van.inprogress@gmail.com

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, антибиотикорезистентность, инокулюм-эффект, цефазолин, бета-лактамазы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Оценить распространенность и степень выраженности инокулюм-эффекта к цефазолину среди чувствительных к метициллину стафилококков, выделенных от пациентов с кожными заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование было отобрано 80 чувствительных к метициллину изолятов *Staphylococcus aureus* (MSSA), идентифицированных на основании диско-диффузионного теста с цефокситином и отрицательного результата определения гена *tesA* методом ПЦР в реальном времени. Оценку инокулюм-эффекта к цефазолину проводили методом серийных микроразведений путем посева культур в концентрации 5×10^5 КОЕ/мл и 5×10^7 КОЕ/мл. Также проводили оценку диаметров зон задержки роста в диско-диффузионном тесте с цефокситином. Чувствительность к пенициллину оценивали диско-диффузионным методом. Ген бета-лактамазы *blaZ* выявляли методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. Среди исследованных изолятов распространенность инокулюм-эффекта составила 30%, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях, выполненных в различных странах. Только в 2,5% случаев МПК достигала пороговых значений, при превышении которых изолят считается устойчивым согласно критериям CLSI. Изоляты, проявляющие инокулюм-эффект и не проявляющие его, характеризовались сходными значениями МПК при определении чувствительности к цефазолину культуры в стандартной концентрации методом серийных разведений, а также сходными значениями диаметра зоны задержки роста при определении чувствительности к цефазолину диско-диффузионным методом. В то же время среди изолятов, характеризующихся инокулюм-эффектом, чаще выявлялись устойчивые к пенициллину. Бета-лактамазная активность рассматривается в качестве основной причины развития инокулюм-эффекта к цефазолину среди стафилококков. В данном исследовании ген бета-лактамазы *blaZ* был выявлен у большинства изолятов, обладавших инокулюм-эффектом к цефазолину, однако он также был распространен среди изолятов, не проявлявших инокулюм-эффекта.

Выводы. Среди изолятов MSSA, выделенных в Санкт-Петербурге из материала с пораженной поверхности кожи пациентов дерматологического профиля, до 30% обладают инокулюм-эффектом к цефазолину. Как правило, эти изоляты характеризуются устойчивостью к пенициллину. Наличие в геноме гена бета-лактамазы *blaZ* также свойственно большинству изолятов, проявляющих инокулюм-эффект к цефазолину.

Original Article

Cefazolin inoculum effect among methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolated from patients with skin infections

Vaganova A.N.¹, Borisenko S.V.¹, Nesterova E.V.², Trofimova N.N.², Litvinenko I.V.², Petunova Y.G.², Roca W.V.¹, Verbov V.N.¹

¹ Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia

² City Skin and Venereal Diseases Dispensary, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Anastasia N. Vaganova

E-mail: van.inprogress@gmail.com

Key words: *Staphylococcus aureus*, antimicrobial resistance, inoculum effect, cefazolin, beta-lactamases.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. To evaluate frequency and intensity of cefazolin inoculum effect among methicillin-susceptible staphylococci isolated from patients with skin infections.

Materials and methods. A total of 80 methicillin susceptible isolates of *Staphylococcus aureus* were identified by cefoxitin disk-diffusion test and negative results of real-time PCR for *mecA* gene. Inoculum effect was measured by broth microdilution test with two inocula with concentrations of 5×10^5 CFU/mL and 5×10^7 CFU/mL. The disk-diffusion test with cefoxitin was also performed. Penicillin susceptibility was determined by disk-diffusion method. Beta-lactamase *blaZ* gene was identified by real-time PCR.

Results. The frequency of cefazolin inoculum effect in tested isolates was 30% which is consistent with data from different countries. The MIC values for concentrated inoculum reached CLSI breakpoint for cefazolin resistance in 2.5% of isolates. The isolates with inoculum effect and those without it had the similar MIC values for cefazolin in broth microdilution test for standard inocula and similar diameters of inhibition zone in disk-diffusion test with cefazolin. Penicillin resistance was more frequent in inoculum effect-positive isolates. Beta-lactamase activity is considered as a main cause of cefazolin inoculum effect in staphylococci. The beta-lactamase *blaZ* gene was identified in the majority of isolates with cefazolin inoculum effect, but it was also prevalent among inoculum effect-negative isolates.

Conclusions. Up to 30% of MSSA isolates from skin lesions in dermatological patients from Saint-Petersburg are positive for cefazolin inoculum effect. Those isolates are usually characterized by penicillin resistance. Most of the cefazolin inoculum effect-positive isolates also carry beta-lactamase *blaZ* gene.

Введение

Staphylococcus aureus является оппортунистическим патогеном, который из-за способности поражать различные органы и ткани становится этиологическим агентом широкого спектра заболеваний. Чувствительный к метициллину *S. aureus* (MSSA) часто является причиной инфекций кожи и мягких тканей, а также пневмонии и бактериемии. Для лечения подобных инфекций применяются полусинтетические пенициллины и цефалоспорины I поколения, такие как цефазолин. Эффективность цефазолина при лечении инфекций, связанных с MSSA, выше по сравнению с пенициллинами [1]. Он также обладает менее выраженными побочными эффектами, в частности нефротоксичностью и гепатотоксичностью, по сравнению с активными против стафилококков полусинтетическими пенициллинами, нафциллином и оксациллином [2–4].

Отдельные штаммы MSSA проявляют так называемый инокулюм-эффект к цефазолину. Он выражается в повышении МПК антибиотика в 4 и более раз в случаях, когда патоген присутствует в среде в высокой концентрации [5, 6]. Распространенность инокулюм-эффекта наиболее изучена среди MSSA, выделенного при бактериемии, и в зависимости от региона составляет от 3% до 58% [3, 7]. Проявление инокулюм-эффекта связано с активностью стафилококковых бета-лактамаз, кодируемых геном *blaZ*, продуцентами которых в настоящее время являются до 90% выделяемых изолятов *S. aureus* [5, 6, 8]. В ряде случаев стафилококки, способные к продукции бета-лактамаз, не являются устойчивыми к пенициллину при исследовании культуральными методами, поэтому CLSI и EUCAST рекомендуют при необходимости проводить дополнительную оценку бета-лактамазной активности изолята с помощью оценки края зоны задержки роста или нитроцефинового теста [9]. Однако фенотипические методы выявления продуцентов бета-лактамаз обладают низкой диагностической

чувствительностью по сравнению с молекулярно-биологическими методами, направленными на определение гена *blaZ* [10].

Ген *blaZ*, как правило, выявляется в изолятах золотистого стафилококка, устойчивых к пенициллину, однако до 50% чувствительных к пенициллину изолятов *S. aureus* могут быть носителями данного гена [11, 12]. Устойчивость к пенициллинам зависит как от уровня экспрессии гена *blaZ*, так и от структурных особенностей его продукта. Выявлена также связь между наличием у изолята инокулюм-эффекта к цефазолину и особенностями генетической структуры локуса *agr*, ассоциированного с системой «quorum sensing» [13].

На уровень экспрессии генов бета-лактамаз могут влиять мутации генов регуляторных белков бета-лактамазного оперона, *BlaR1* и *BlaI* [14], при этом стафилококки, характеризующиеся высоким уровнем продукции бета-лактамаз, могут приобретать фенотип BORSA (borderline oxacillin-resistant *S. aureus*), характеризующийся пограничной устойчивостью к оксациллину и в отдельных случаях ошибочно интерпретируемый как MRSA [15].

Стафилококковые бета-лактамазы отличаются разнообразием и изменчивостью структуры. На основании структурных особенностей ферменты *BlaZ* относят к одному из четырех описанных типов. Для *BlaZ* типа А характерны треонин в положении 128 и серин в положении 216, для типа В – лизин в положении 128 и аспарагин в положении 216, для типа С – треонин в положении 128 и аспарагин в положении 216, для типа D – аланин в положении 128 и серин в положении 216 [16]. Среди изолятов, обладающих геном *blaZ*, чаще проявляют инокулюм-эффект к цефазолину продуценты бета-лактамаз типов С и А [6, 17]. До 36% продуцентов фермента типа А и до 24% продуцентов фермента типа С обладают инокулюм-эффектом к цефазолину [18]. В

отдельных случаях инокулюм-эффект к цефазолину отмечается у изолятов *S. aureus*, являющихся продуцентами бета-лактамаз типов В или D, а также у изолятов, в геноме которых не было выявлено генов бета-лактамаз [7, 19].

Стафилококковые бета-лактамазы типа А гидролизуют цефазолин быстрее стафилококковых бета-лактамаз, относящихся к другим типам [20]. Они чаще других стафилококковых бета-лактамаз приводят к повышению МПК цефазолина для концентрированных культур *S. aureus* выше порогового значения, составляющего 8 мг/л согласно стандарту CLSI. Благодаря такому выраженному инокулюм-эффекту эффективность цефазолина может снижаться при ассоциированных с MSSA эндокардитах, остеомиелитах, септических артритов, пневмониях, обширных абсцессах [20, 21], а также, согласно отдельным наблюдениям, при бактериемии [20].

Цель данного исследования – выявить случаи инокулюм-эффекта к цефазолину среди изолятов *S. aureus*, выделенных из клинического материала от пациентов дерматологического профиля, а также оценить связь инокулюм-эффекта с показателями чувствительности изолята к пенициллину и наличием в геноме гена бета-лактамазы *blaZ*.

Материалы и методы

Изоляты *S. aureus* были выделены из клинического материала, полученного от пациентов СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», обратившихся за медицинской помощью в данное учреждение в 2019 г. В исследование было отобрано 80 чувствительных к метициллину изолятов (MSSA), идентифицированных на основании диско-диффузионного теста с цефокситином и отрицательного результата определения гена *tesA* методом ПЦР в реальном времени.

Для определения чувствительности выделенных изолятов к пенициллину и цефазолину применялся диско-диффузионный метод. Были использованы диски с пенициллином 1 мкг и цефазолином 30 мкг (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург). Зоны задержки роста оценивались через 18–20 ч. после посева.

Определение инокулюм-эффекта к цефазолину проводилось методом серийных разведений в микропланшетном формате (в объеме 0,1 мл бульона Мюллера – Хинтона). Проводился посев каждого изолята в двух вариантах: стандартный инокулюм согласно рекомендациям EUCAST (5×10^5 КОЕ/мл) и концентрированный инокулюм (5×10^7 КОЕ/мл). В качестве положительного результата при определении инокулюм-эффекта учитывались случаи, когда значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для стандартного и концентрированного инокулюма различались в 4 и более раз.

Выявление в геноме изолята гена *blaZ* осуществлялось методом ПЦР в реальном времени. Выделение

ДНК для исследования проводилось методом термолитического разрушения бактериальных клеток при температуре 96°C в течение 10 мин. в объеме 0,1 мл. Поддержание температурного режима обеспечивалось путем инкубации в твердотельном термостате «Термит» («ДНК-технология», Россия). Для постановки ПЦР использовали праймеры и флуоресцентно-меченные зонды, имеющие следующую структуру:

Праймер F GCTTTAAAAGAACTTATTGAGGCTTCA

Праймер R CCACCGATYTCTTTTATAATTT

Зонд FAM-AGTGATAATACAGCAAACAA-BHQ-1 [9]

Праймеры и зонды вносились в реакцию смесь в количестве 10 пмоль.

Смеси для ПЦР в реальном времени готовились на основе реактива qPCRmix-HS («Евроген», Россия), проведение реакции осуществлялось с помощью термоциклера реального времени CFX 96 (Bio-Rad, США). Для проведения ПЦР в реальном времени был использован следующий температурный режим:

Плавление ДНК 94°C – 5 мин.

Плавление ДНК 94°C – 15 с.

Отжиг праймеров 54°C – 15 с.

Элонгация 72°C – 30 с., по завершении элонгации – детекция флуоресцентного сигнала.

Повтор пп. 2–4 – 50 раз.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft® Office Excel. Для оценки различий между выборками был применен t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона.

Результаты

При использовании в качестве критерия определения инокулюм-эффекта четырехкратного и более повышения МПК цефазолина при исследовании концентрированного инокулюма по сравнению с МПК данного антибиотика для стандартного инокулюма, 24 изолята (30%) MSSA были определены как проявляющие инокулюм-эффект к цефазолину.

Среднее значение МПК цефазолина для инокулюма в стандартной концентрации в исследуемой группе составило 0,62 мкг/мл и не превышало 2 мкг/мл ни у одного из исследованных изолятов. При определении МПК цефазолина для концентрированного инокулюма были получены значения в диапазоне от 0,25 до 16 мкг/мл. Среднее значение МПК для концентрированных инокулюмов составило 1 мкг/мл, при этом среди изолятов, у которых отмечался инокулюм-эффект, оно составило 4,2 мкг/мл, в то время как в группе изолятов, не проявивших инокулюм-эффекта к цефазолину, оно составило 1,06 мкг/мл ($t_{\text{эмп}} = 5,5$, $p \leq 0,01$). Распределение значений данного показателя среди изученных изолятов представлено на Рисунке 1. В то же время значимых различий в МПК цефазолина для инокулюма стандартной концентрации между стафилококками, проявляющими инокулюм-эффект к цефазолину, и не проявляющими его изолятами отмечено не было. Среди изолятов, проявляющих инокулюм-эффект, среднее значение МПК цефазолина для стандартного инокулюма составило

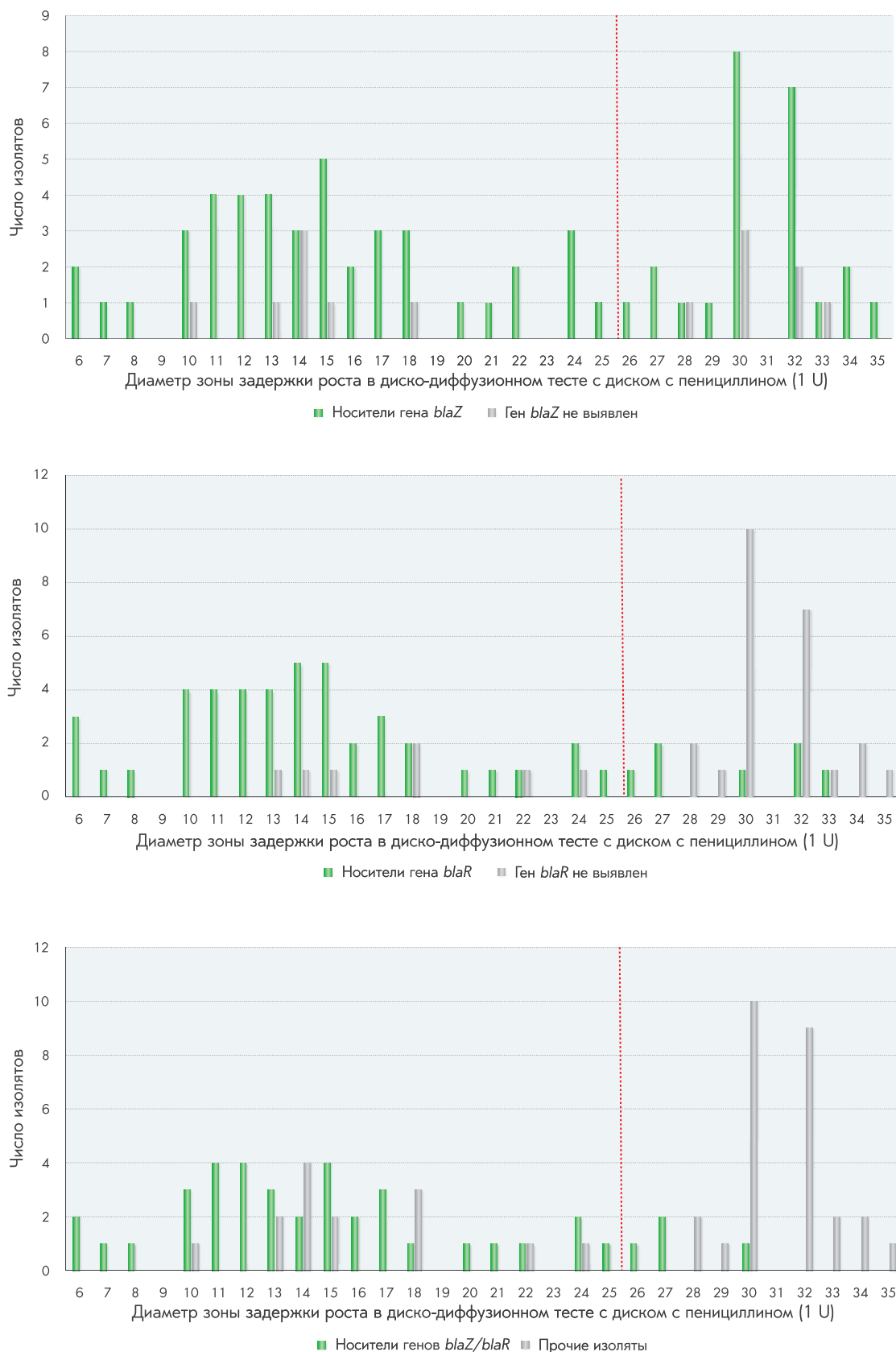


Рисунок 1. Распределение значений МПК цефазолина для концентрированных образцов MSSA, проявляющих инокулюм-эффект к цефазолину и не проявляющих его

0,59 мкг/мл, в то время как среди изолятов, не проявляющих инокулюм-эффекта к цефазолину, среднее значение МПК цефазолина для стандартного инокулюма было незначительно выше и составило 0,66 мкг/мл ($t_{\text{эмп}} = 1,6$, $p > 0,05$).

Среди изолятов, у которых был выявлен инокулюм-эффект к цефазолину, для 2 изолятов (2,5%) МПК данного антибиотика при определении чувствительности концентрированного инокулюма составила 16 мкг/мл, что соответствует пороговому значению чувствительности согласно критериям CLSI.

При определении чувствительности изолятов к цефазолину диско-диффузионным методом диаметр зоны задержки роста варьировал в диапазоне от 20 до 60 мм, при этом диаметр 20 мм был выявлен у единственного изолята, проявившего выраженный инокулюм-эффект к цефокситину. Значение МПК для данного изолята при исследовании концентрированного инокулюма составило 16 мкг/мл. При определении чувствительности изолятов к цефазолину диско-диффузионным методом среднее значение диаметра зоны задержки роста среди изолятов, проявивших инокулюм-эффект к цефазолину, составило 30,7 мм (20–36 мм), в то время как среди изолятов, не проявивших инокулюм-эффекта к цефазолину, – 30,5 мм (27–60 мм; $p > 0,05$).

Поскольку у золотистого стафилококка инокулюм-эффект к цефазолину связан, как правило, с активностью бета-лактамаз, то была проведена оценка наличия в геноме исследуемых изолятов гена *blaZ*, продуктом которого является стафилококковая бета-лактамаза. Ген *blaZ* был выявлен у 67 изолятов *S. aureus*, среди которых 22 проявляли инокулюм-эффект к цефазолину. Среди 14 изолятов, у которых не было обнаружено гена *blaZ*, способность к проявлению инокулюм-эффекта к цефазолину была определена у 2 изолятов. Статистически значимой связи между наличием в геноме изолята гена *blaZ* и инокулюм-эффектом к цефазолину установлено не было ($p > 0,05$).

К пенициллину были устойчивы 75% изолятов MSSA, проявляющих инокулюм-эффект к цефазолину, в то время как среди стафилококков, характеризующихся отсутствием инокулюм-эффекта к пенициллину, устойчивость к пенициллину определялась в 53% случаев ($\chi^2 = 4,64$, $p = 0,032$).

Обсуждение

Влияние инокулюм-эффекта, проявляемого изолятом *S. aureus*, на исход лечения связанных с ним кожных заболеваний цефазолином, не охарактеризовано. Однако следует учитывать, что при заболеваниях данной группы в пораженных участках кожи патоген накапливается в высокой концентрации, что теоретически может привести к проявлению инокулюм-эффекта *in vivo*.

Определенная в ходе данного исследования частота проявления инокулюм-эффекта к цефазолину среди MSSA составила 30%. Этот показатель выше,

чем в США (23%) [7], но существенно ниже, чем в Аргентине (54,5%) [22]. Несмотря на достаточно широкое распространение инокулюм-эффекта к цефазолину среди исследованных изолятов MSSA, значение МПК для концентрированного инокулюма, которое может иметь клиническую значимость (16 мкг/мл), было отмечено только в 2,5% случаев, что согласуется с выявленными в других исследованиях тенденциями [7].

Средние значения МПК цефазолина, полученные для стандартного инокулюма у стафилококков, проявляющих инокулюм-эффект к цефазолину и не проявляющих его, не различаются. Однако средние значения диаметра зоны задержки роста при проведении диско-диффузионного теста с цефазолином, как правило, ниже у изолятов, которые проявляют инокулюм-эффект к цефазолину. Тем не менее диапазоны, в которых варьируют диаметры зон задержки роста среди двух указанных групп стафилококков, перекрываются, и наблюдаемые различия не являются статистически значимыми. Данный показатель также не позволяет дифференцировать изоляты, проявляющие выраженный инокулюм-эффект, при котором МПК цефазолина повышается до ≥ 16 мкг/мл, от изолятов с менее выраженным инокулюм-эффектом к цефазолину и изолятов, не обладающих инокулюм-эффектом. Изоляты MSSA, обладающие инокулюм-эффектом, как правило, характеризуются устойчивостью к пенициллину, однако в исследованной группе частота выявления данного признака среди них находится на том же уровне, что и среди изолятов, не проявляющих инокулюм-эффекта к цефазолину. Изоляты MSSA, концентрированные образцы которых характеризовались МПК цефазолина 16 мкг/мл, были устойчивы к пенициллину.

Большинство исследованных изолятов, у которых был описан инокулюм-эффект к цефазолину, содержат в геноме ген бета-лактамазы *blaZ*. Активность данного фермента рассматривается как основная причина появления инокулюм-эффекта у *S. aureus*. В 2 случаях гена *blaZ* выявлено не было, однако причиной этого могут быть мутации в составе данной изменчивой последовательности. Изоляты, проявляющие инокулюм-эффект к цефазолину, у которых методом ПЦР не был обнаружен ген *blaZ*, описаны в литературе; доля подобных изолятов от общего числа изолятов MSSA, характеризующихся наличием инокулюм-эффекта к цефазолину, может достигать 2,5%. Значение МПК цефазолина для концентрированного инокулюма подобных изолятов, по данным Livorsi D. и соавт., составляет менее порогового значения 16 мкг/мл, при достижении которого изолят *S. aureus* характеризуется как устойчивый к цефазолину согласно критериям CLSI [8].

Выводы

Среди изолятов MSSA, выделенных в Санкт-Петербурге из клинического материала от пациентов

дерматологического профиля, до 30% обладают инокулюм-эффектом к цефазолину. Как правило, эти изоляты характеризуются устойчивостью к пенициллину и наличием в геноме гена *blaZ*, продуктом которого является бета-лактамаза. Значения МПК цефазолина для

концентрированных образцов 2 изолятов MSSA составили 16 мкг/мл, что соответствует пороговому значению, при достижении которого изолят *S. aureus* характеризуется как устойчивый к цефазолину согласно критериям CLSI [8].

Литература

1. Allen J.M., Bakare L., Casapao A.M., Klinker K., Childs-Kean L.M., Pomputius A.F. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Infect Dis Ther.* 2019;8(4):671-686. DOI: 10.1007/s40121-019-00259-4
2. Lee B.J., Wang S.K., Constantino-Corpuz J.K., Apolinario K., Nadler B., McDanel J.S., et al. Cefazolin vs. anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in acutely ill adult patients: results of a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(3):225-233. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.013
3. Weis S., Kesselmeier M., Davis J.S., Morris A.M., Lee S., Scherag A., et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(7):818-827. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.03.010
4. Eljaaly K., Alshehri S., Erstad B.L. Systematic review and meta-analysis of the safety of antistaphylococcal penicillins compared to cefazolin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(4). pii: e01816-17. DOI: 10.1128/AAC.01816-17
5. Song K.H., Jung S.I., Lee S., Park S., Kim E.S., Park K.H., et al. Inoculum effect of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* against broad-spectrum beta-lactam antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(1):67-74. DOI: 10.1007/s10096-018-3392-6
6. Chong Y.P., Park S.J., Kim E.S., Bang K.M., Kim M.N., Kim S.H., et al. Prevalence of *blaZ* gene types and the cefazolin inoculum effect among methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* blood isolates and their association with multilocus sequence types and clinical outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(2):349-355. DOI: 10.1007/s10096-014-2241-5
7. Wang S.K., Gilchrist A., Loukicheva A., Plotkin B.J., Sagar I.M., Gross A.E., et al. Prevalence of a cefazolin inoculum effect associated with *blaZ* gene types among methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from four major medical centers in Chicago. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(8). pii: e00382-18. DOI: 10.1128/AAC.00382-18
8. Livorsi D.J., Crispell E., Satola S.W., Burd E.M., Jerris R., Wang Y.F., et al. Prevalence of *blaZ* gene types and the inoculum effect with cefazolin among bloodstream isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4474-4477. DOI: 10.1128/AAC.00052-12
9. Pereira L.A., Harnett G.B., Hodge M.M., Cattell J.A., Speers D.J. Real-time PCR assay for detection of *blaZ* genes in *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2014;52(4):1259-1261. DOI: 10.1128/JCM.03413-13
10. Takayama Y., Tanaka T., Oikawa K., Fukano N., Goto M., Takahashi T. Prevalence of *blaZ* gene and performance of phenotypic tests to detect penicillinase in *Staphylococcus aureus* isolates from Japan. *Ann Lab Med.* 2018;38(2):155-159. DOI: 10.3343/alm.2018.38.2.155
11. Ruegg P.L., Oliveira L., Jin W., Okwumabua O. Phenotypic antimicrobial susceptibility and occurrence of selected resistance genes in gram-positive mastitis pathogens isolated from Wisconsin dairy cows. *J Dairy Sci.* 2015;98(7):4521-4534. DOI: 10.3168/jds.2014-9137
12. Olsen J.E., Christensen H., Aarestrup F.M. Diversity and evolution of *blaZ* from *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(3):450-460. DOI: 10.1093/jac/dki492
13. Lee S.O., Lee S., Park S., Lee J.E., Lee S.H. The cefazolin inoculum effect and the presence of type A *blaZ* gene according to agr genotype in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Chemother.* 2019;51(4):376-385. DOI: 10.3947/ic.2019.51.4.376
14. Chen M.M., Boardman W.S., Smith I., Goodman A.E., Brown M.H. Characterization of β -lactam resistance mediated by *blaZ* in staphylococci recovered from captive and free-ranging wallabies. *J Glob Antimicrob Resist.* 2015;3(3):184-189. DOI: 10.1016/j.jgar.2015.05.002
15. Hryniewicz M.M., Garbacz K. Borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) – a more common problem than expected? *J Med Microbiol.* 2017;66(10):1367-1373. DOI: 10.1099/jmm.0.000585
16. Voladri R.K., Kernodle D.S. Characterization of a chromosomal gene encoding type B beta-lactamase in phage group II isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(12):3163-3168. DOI: 10.1128/AAC.42.12.3163
17. Saeki M., Shinagawa M., Yakuwa Y., Nirasawa S., Sato Y., Yanagihara N., et al. Inoculum effect of high concentrations of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* on the efficacy of cefazolin and other beta-lactams. *J Infect Chemother.* 2018;24(3):212-215. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.10.021
18. Nannini E.C., Stryjewski M.E., Singh K.V., Bourgogne A., Rude T.H., Corey G.R., et al. Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: frequency and possible cause of

- cefazolin treatment failure. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(8):3437-3441. DOI: 10.1128/AAC.00317-09
19. Song K.H., Jung S.I., Lee S., Park S., Kiem S.M., Lee S.H., et al. Characteristics of cefazolin inoculum effect-positive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in a multicentre bacteraemia cohort. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(2):285-294. DOI: 10.1007/s10096-016-2799-1
20. Lee S.H., Park W.B., Lee S., Park S., Kim S.W., Lee J.M., et al. Association between type A *blaZ* gene polymorphism and cefazolin inoculum effect in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(11):6928-6932. DOI: 10.1128/AAC.01517-16
21. Karchmer A.W. Definitive treatment for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: data versus a definitive answer? Clin Infect Dis. 2017;65(1):107-109. DOI: 10.1093/cid/cix288
22. Miller W.R., Seas C., Carvajal L.P., Diaz L., Echeverri A.M., Ferro C., et al. The cefazolin inoculum effect is associated with increased mortality in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Open Forum Infect Dis. 2018;5(6):ofy123. DOI: 10.1093/ofid/ofy123