

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV627422>

Актуальная условно-патогенная микрофлора глазной поверхности и её чувствительность к противомикробным препаратам и бактериофагам у пациентов с катарактой

Т.Ю. Богданова¹, А.Н. Куликов¹, Л.А. Краева²¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Представители условно-патогенной микрофлоры часто выступают возбудителями эндофтальмита в катарактальной хирургии. Нередко микроорганизмы характеризуются устойчивостью к нескольким противомикробным препаратам, которая ограничивает выбор эффективного средства. Данная проблема требует проведения мониторинга чувствительности микрофлоры глазной поверхности.

Цель — изучить видовой состав микрофлоры глазной поверхности у пациентов перед фактоэмульсификацией и оценить антимикробную активность противомикробных препаратов, в том числе антисептиков и препаратов группы бактериофагов.

Материалы и методы. Обследованы 60 пациентов перед фактоэмульсификацией. Определена чувствительность к противомикробным препаратам и бактериофагам микроорганизмов, выделенных из трёх локусов (конъюнктивной полости, свободного края век, слёзоотводящих путей).

Результаты. Среди выделенных микроорганизмов преобладал *Staphylococcus epidermidis* — 48,2 %. Почти все антисептики показали высокую антимикробную активность. Все культуры стафилококков были чувствительны к стафилококковому бактериофагу № 2. Наименьшая доля резистентных микроорганизмов к противомикробным препаратам, используемым в офтальмологии, отмечалась у группы аминогликозидов.

Заключение. Антимикробная активность исследуемых препаратов в отношении различных видов бактерий отличалась. Чувствительность микрофлоры меняется с течением времени, поэтому целесообразно периодически проводить мониторинг и на основе полученных результатов корректировать схемы противомикробной профилактики.

Ключевые слова: микрофлора; антисептики; бактериофаги; антибиотикорезистентность.

Как цитировать

Богданова Т.Ю., Куликов А.Н., Краева Л.А. Актуальная условно-патогенная микрофлора глазной поверхности и её чувствительность к противомикробным препаратам и бактериофагам у пациентов с катарактой // Офтальмологические ведомости. 2024. Т. 17. № 3. С. 17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV627422>

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV627422>

Actual opportunistic ocular surface microflora and its sensitivity to antimicrobials and bacteriophages in patients with cataracts

Tatiana Yu. Bogdanova¹, Alexei N. Kulikov¹, Lyudmila A. Kraeva²

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Species of opportunistic microflora often are the pathogenic agents that causes endophthalmitis in cataract surgery. Frequently microorganisms are characterized by resistance to several antimicrobial medicaments, which limits the ability to choose an effective agent. This problem requires a detailed study and monitoring of the sensitivity of ocular surface microflora.

AIM: To study the species composition of the ocular surface microflora patients before phacoemulsification and to evaluate the antimicrobial activity of antimicrobial medicaments including antiseptics and bacteriophages.

MATERIALS AND METHODS: A total of 60 patients were examined before phacoemulsification. The sensitivity to antimicrobial medicaments and bacteriophages was determined of microorganisms isolated from three loci (conjunctival cavity, eyelid margin, lacrimal ducts).

RESULTS: Among all microorganisms isolated, there was a significant prevalence of *Staphylococcus epidermidis* — 48,4 %. Almost all antiseptics showed high antimicrobial activity. All staphylococci cultures were sensitive to staphylococcal bacteriophage number 2. The smallest proportion of resistant microorganisms to antimicrobial medicaments used in ophthalmology was registered in the group of aminoglycosides.

CONCLUSIONS: Antimicrobial activity of the investigated medicaments was different among different bacterial species. The sensitivity of microflora changes over time, therefore it is appropriate to carry out periodic monitoring and adjust antimicrobial prophylaxis regimens based on the results received.

Keywords: microflora; antiseptics; bacteriophages; antibiotic resistance.

To cite this article

Bogdanova TYu, Kulikov AN, Kraeva LA. Actual opportunistic ocular surface microflora and its sensitivity to antimicrobials and bacteriophages in patients with cataracts. *Ophthalmology Reports*. 2024;17(3):17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV627422>

Received: 24.02.2024

Accepted: 11.04.2024

Published online: 11.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нормальная микрофлора глазной поверхности в большей степени представлена грамположительными бактериями. Грамотрицательные микроорганизмы также встречаются, но чаще выявляются у пациентов с ослабленным иммунитетом и метаболическими нарушениями, например при сахарном диабете и хронической алкогольной интоксикации [1, 2]. Исследование микробов, колонизирующих конъюнктиву и поверхность век, демонстрирует их сходный спектр, представленный *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus aureus*, а также *Micrococcus* spp. и *Bacillus* spp. При этом по уровню обсеменённости более высокие значения показали образцы с век (17,9 %) в сравнении с конъюнктивой (1,4 %) [3].

Фактоэмульсификация — это операция со вскрытием глазного яблока, создающая условия для попадания внутрь сопутствующей флоры, поэтому антисептические мероприятия до и во время вмешательства имеют важное значение в профилактике инфекционных осложнений [4]. По данным масштабного эпидемиологического исследования, представители условно-патогенной микрофлоры часто выступают возбудителями эндофтальмита в катарактальной хирургии. В 88,6 % стекловидное тело было контаминировано грамположительными бактериями, среди которых значимо преобладали стафилококки, в частности *S. epidermidis* (48,6 %). Меньшую долю (8,6 %) занимали представители грамотрицательной флоры: *Klebsiella oxitoca*, *Enterobacter cloacae* и микроорганизмы рода *Bacillus* при равной степени встречаемости. Оставшаяся доля приходилась на грибы рода *Aureobasidium* [5]. Важным фактом является то, что к 2019 г. увеличилась резистентность к моксифлоксацину (с 11,1 до 54,5 %, $p = 0,07$), ципрофлоксацину (с 54,5 до 72,7 %, $p = 0,659$) и оксациллину (с 66,7 до 93,3 %, $p = 0,13$) [5]. В катарактальной хирургии для профилактики эндофтальмита наиболее часто используются препараты группы фторхинолонов (ФХ). В исследовании ESCRS 2013 г. инстилляция ФХ III поколения до и после операции и обработка операционного поля 5 % повидон-йодом не обеспечивала стерильность конъюнктивальной полости в каждом 10-м случае [6]. При этом данных о наличии резистентности к повидон-йоду, в отличие от других антисептиков, на данный момент в литературе нет. Микробная резистентность ввиду недостаточной эрадикации микроорганизмов при обработке операционного поля снижает эффективность антибиотикопрофилактики, тем самым увеличивает риски развития эндофтальмита. Устойчивость к противомикробным препаратам, в том числе к антисептикам, является серьёзной проблемой для глобального общественного здравоохранения в XXI в. Рост антибиотикорезистентности, рассценивается как одна из самых больших угроз здоровью человека в будущем [4, 7]. Поэтому проведение периодического мониторинга микрофлоры глазной поверхности с оценкой

чувствительности к противомикробным препаратам необходимо для понимания современных тенденций роста антибиотикорезистентности и определения наиболее эффективных средств профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

Проблема приобретения устойчивости к противомикробным препаратам (антибиотикам и антисептикам) может быть решена за счёт использования бактериофагов, которые успешно применяются с указанной целью в хирургии, оториноларингологии и других специальностях [8, 9]. Согласно федеральным клиническим рекомендациям, бактериофаги являются эффективными и высокоспецифичными биологическими препаратами антибактериального действия для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, позволяют элиминировать возбудителя, не нарушая состав остальной микрофлоры, незаменимы в случае устойчивости возбудителей инфекций к антибиотикам; могут применяться в комплексе с другими лекарственными средствами [10]. Однако в настоящее время целесообразность их использования в офтальмологии изучена в единичных экспериментальных работах [11].

Цель исследования — оценка спектрального состава и чувствительности к противомикробным препаратам, в том числе к антисептикам, а также к бактериофагам микрофлоры глазной поверхности у пациентов перед фактоэмульсификацией катаракты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в клинике офтальмологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации и ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». Обследованы 60 человек (60 глаз), 26 мужчин и 34 женщин, в возрасте от 48 до 85 лет. Средний возраст пациентов составил $71,40 \pm 0,99$ года.

У всех пациентов на дооперационном этапе был осуществлен забор микробиологического материала из трёх локусов: конъюнктивальной полости (содержимое конъюнктивальной полости), ресничного края век (секрет мейбомиевых желёз), слёзоотводящих путей (аспират). Сбор материала происходил в условиях строгой асептики с соблюдением всех санитарно-эпидемиологических правил одним и тем же врачом.

Материал доставляли в лабораторию в тот же день (временной диапазон составил от 1 до 7 ч) для посева по методу «Голд» на следующие питательные среды: кровяной агар, желточно-солевой агар, агар Сабуро. После подрашивания в термостате при 37 °C через 24 ч выделяли «чистую культуру» и проводили идентификацию микроорганизмов масс-спектрометрическим методом MALDI-TOF (Bruker) по протоколу EUCAST с дополнительной расширенной оценкой противомикробных препаратов (ПМП), применяемых в офтальмологии и иммунобиологических препаратов (бактериофагов) (табл. 1). Чувствительность

Таблица 1. Перечень противомикробных препаратов и бактериофагов для оценки чувствительности**Table 1.** List of antimicrobial medicaments and bacteriophages for sensitivity assessment

Группа препаратов	Название препарата
Макролиды и азалиды	Азитромицин
Аминогликозиды II поколения	Тобрамицин, гентамицин
Аминогликозиды III поколения	Амикацин
Пенициллины	Амоксициллин, ампициллин
Пенициллины в комбинациях	Амоксициллина клавулонат
Тетрациклины	Доксициклин
Фторхинолоны II поколения	Ципрофлоксацин, офлоксацин
Фторхинолоны III поколения	Левофлоксацин
Фторхинолоны IV поколения	Моксифлоксацин
Оксазолидиноны	Линезолид
Цефалоспорины II поколения	Цефокситин, цефуроксим
Цефалоспорины III поколения	Цефтриаксон, цефтазидим
Цефалоспорины IV поколения	Цефепим
Амфениколы	Хлорамфеникол
Карбопенемы	Имипенем, меропенем
Гликопептиды	Ванкомицин
Производные нитрофурана	Фуразидин
Антисептики и дезинфицирующие средства	Кожный антисептик № 1, содержащий раствор 79 % этилового спирта и 0,5 % хлоргексидина биглюконата; кожный антисептик № 2, содержащий раствор 70 % изопропилового спирта и 0,1 % дидецилдиметиламмония хлорид; повидон-йод в концентрации 10 % и разведениях 5, 3, 1 %; бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний; пиклоксидин
Иммунобиологические препараты (бактериофаги)	Пиобактериофаг комплексный, пиобактериофаг поливалентный, интести-бактериофаг № 1 и № 2, стафилококковый бактериофаг № 1 и № 2, стрептококковый бактериофаг

к ПМП определяли диско-диффузионным методом, а к бактериофагам — капельным методом.

Проводили оценку препаратов группы бактериофагов двух производителей: филиала АО НПО «Микроген» в Перми Пермское НПО «Биомед» (пиобактериофаг поливалентный очищенный Секстафаг®, рег. № ЛП-№ (002031)-(РГ-РУ) от 27.01.2012, интести-бактериофаг Интестифаг® № 1, ЛП-№ (001999)-(РГ-РУ) от 25.10.2011 (дата переоформления: 11.08.2022), стафилококковый бактериофаг Стафилофаг® № 1, ЛП-№ (001973/01)-(РГ-РУ) от 26.03.2012, стрептококковый бактериофаг Стрептофаг®, ЛП-№ (001974/01)-(РГ-РУ) от 19.01.2009), и филиала АО НПО «Микроген» в Н. Новгороде «ИМБИО» (пиобактериофаг комплексный Пиофаг ЛП-№ (000700)-(РГ-РУ) от 21.06.2010 (дата переоформления: 11.08.2022), интести-бактериофаг Интестифаг® № 2, ЛП-№ (001999)-(РГ-РУ) от 25.10.2011 (дата переоформления: 11.08.2022), стафилококковый бактериофаг Стафилофаг® № 2, ЛП-№ (001973/01)-(РГ-РУ) от 26.03.2012). В отношении микроорганизмов, на которые бактериофаги не действуют, чувствительность не определялась.

В ходе исследования выявлены микроорганизмы как в монокультуре, так и в микробных ассоциациях, состоящих из двух и более видов микробов. Выделенные изоляты пересеивали на соответствующие дифференциально-диагностические питательные среды для определения биохимических свойств и дальнейшей оценки чувствительности к ПМП. Всего от пациентов получено 193 пробы. В итоге в 22,3 % случаев рост микроорганизмов отсутствовал, а в 77,7 % выделили чистую культуру.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Спектр микроорганизмов

Спектр бактерий в трех локусах был представлен в 70,9 % грамположительной флорой: *S. epidermidis* (48,2 %), *S. aureus* (3,1 %), *Corynebacterium macginley* (3,6 %), *Staphylococcus lugdunensis* (2,6 %), *Staphylococcus hominis* (2,1 %), *Staphylococcus warneri* (2,1 %), *Streptococcus oralis* (2,1 %), *Corynebacterium amycolatum* (2,1 %), *Staphylococcus haemolyticus* (1,0 %), *Staphylococcus pasteurii* (1,0 %), *Corynebacterium mastitidis* (1,0 %),

Таблица 2. Распределение бактерий по локусам**Table 2.** Distribution of bacteria by loci

Микроорганизм	Конъюнктивная полость, n = 66	Свободный край век, n = 62	Слёзоотводящие пути, n = 65
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	32 (48,5 %)	32 (51,6 %)	29 (44,6 %)
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (6,1 %)	4 (6,5 %)	1 (1,5 %)
<i>Corynebacterium macginley</i>	3 (4,6 %)	3 (4,8 %)	1 (1,5 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,5 %)	2 (3,2 %)	3 (4,6 %)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	3 (4,6 %)	1 (1,6 %)	1 (1,5 %)
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	3 (4,6 %)	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)
<i>Streptococcus oralis</i>	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)	3 (4,6 %)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (1,5 %)	2 (3,2 %)	1 (1,5 %)
<i>Moraxella osloensis</i>	1 (1,5 %)	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2 (3,1 %)	1 (1,6 %)	1 (1,5 %)
<i>Corynebacterium mastitidis</i>	2 (3,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (1,5 %)	1 (1,6 %)	0 (0,0 %)
<i>Staphylococcus pasteurii</i>	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	1 (1,5 %)
<i>Staphylococcus capitis</i>	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	0 (0,0 %)
<i>Micrococcus luteus</i>	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	0 (0,0 %)
<i>Kocuria kristinae</i>	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	0 (0,0 %)
<i>Propionibacterium</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)
<i>Acinetobacter pitii</i>	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Нет роста	11 (16,6 %)	10 (16,3 %)	22 (34,2 %)

Staphylococcus capitis (0,5 %), *Micrococcus luteus* (0,5 %), *Kocuria kristinae* (0,5 %) и *Propionibacterium* (0,5 %).

Грамотрицательная флора была выявлена только в 6,8 % посевов и представлена *Enterobacter cloacae* (4,7 %), *Moraxella osloensis* (1,6 %), *Acinetobacter pitii* (0,5 %).

Таким образом, больше половины спектра (60,6 %) представлено различными стафилококками, где наибольшую долю занимает эпидермальный стафилококк. При этом среди грамположительных палочек чаще всего встречались коринебактерии (6,7 %), а среди грамотрицательных — *E. cloacae* (4,7 %). Не зафиксировано роста в 22,3 %.

Из трёх локусов, исследованных у каждого пациента, ресничный край век продемонстрировал наибольшую степень контаминации (табл. 2).

Устойчивость выявленных микроорганизмов к ПМП и бактериофагам

Получены следующие результаты. У *S. epidermidis* отмечалась резистентность к ПМП в группах пенициллинов, макролидов-азалидов, цефалоспоринов, ФХ, аминогликозидов

II поколения, а также в 2 % — к левомицетину, и в 1 % — к бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонiu.

Наибольшая резистентность у *S. epidermidis* зарегистрирована к пиобактериофагу комплексному (58 %), интести-бактериофагу № 1 (60 %) и стафилококковому бактериофагу № 1 (54 %), пиобактериофагу поливалентному (46 %), незащищенным пенициллинам (44 %), ФХ II (22 %), ФХ III (20 %) и ФХ IV (20 %) поколений, цефтазидиму (20 %) и азитромицину (19 %) (см. рисунок).

Среди остальных стафилококков процент устойчивых к ПМП и бактериофагам отличался у представителей разных видов. *S. haemolyticus* обладал множественной лекарственной устойчивостью к ПМП пенициллинового ряда, ФХ II, III и IV поколений, цефалоспорином II, III и IV поколений, азитромицину, интести-бактериофагу № 1 и стафилококковому бактериофагу № 1, пиобактериофагу комплексному, пиобактериофагу поливалентному. Все *S. aureus* были резистентны к ПМП группы пенициллинов, а некоторые штаммы — к левомицетину (33 %) и цефтазидиму (20 %), при этом в 100 % чувствительны ко всем бактериофагам. У 100 % *S. capitis* и у 40 % *S. lugdunensis* отмечалась резистентность к азитромицину.

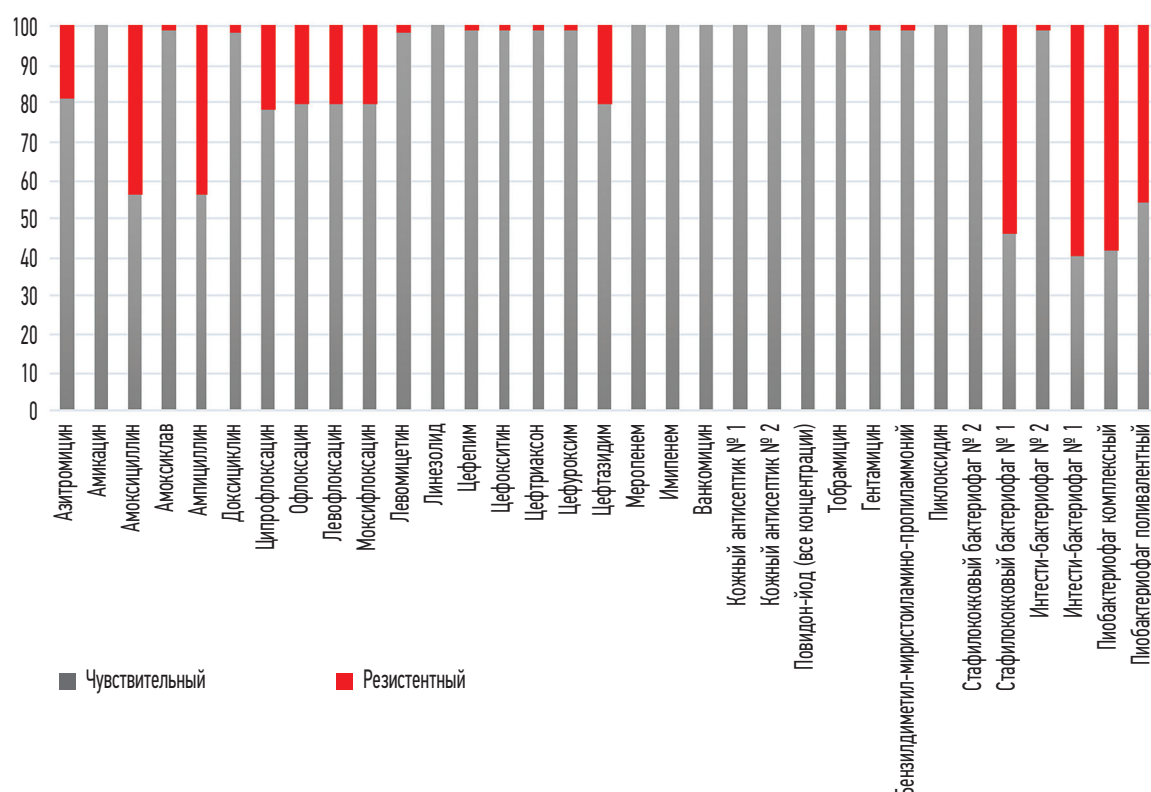


Рисунок. Чувствительность *Staphylococcus epidermidis* к противомикробным препаратам и бактериофагам

Figure. Sensitivity of *Staphylococcus epidermidis* to antimicrobial medicaments and bacteriophages

При этом устойчивость *S. capitis* к интести-бактериофагу № 1, стафилококковому бактериофагу № 1, пиобактериофагу комплексному и пиобактериофагу поливалентному составляла 100 %, а резистентность *S. lugdunensis* к указанным бактериофагам была выявлена в 40 % изолятов.

Абсолютная устойчивость *S. pasteurii* обнаруживалась к группе пенициллинов, интести-бактериофагу № 1, стафилококковому бактериофагу № 1, пиобактериофагу комплексному и пиобактериофагу поливалентному. *S. hominis* были чувствительны ко всем бактериофагам и ПМП, за исключением доксициклина (25 %). *S. warneri* были чувствительны ко всем ПМП. Исключениями стали препараты группы бактериофагов: интести-бактериофаг № 1, стафилококковый бактериофаг № 1, пиобактериофаг комплексный и пиобактериофаг поливалентный (100 % устойчивость).

S. oralis были абсолютно чувствительны ко всем препаратам, за исключением левомицетина, препаратов пиобактериофаг поливалентный, пиобактериофаг комплексный, стрептококковый бактериофаг и интести-бактериофаг № 1.

В 50 % у коринебактерий встречалась устойчивость к ванкомицину. Резистентность отмечалась также к ФХ, цефтазидиму, левомицетину.

K. kristinae обладала резистентностью к ФХ, цефалоспорином III поколения, аминогликозидам II поколения и 1 % повидон-йоду.

Для *M. luteus* характерна схожая с *Propionibacterium* устойчивость к левомицетину, БМП и повидон-йоду в концентрации 1 %, при этом эти кокки были чувствительны абсолютно ко всем бактериофагам (табл. 3).

Среди грамотрицательных у *E. cloacae* отмечалась устойчивость к ПМП группы пенициллинов (78 %), а также ко всем бактериофагам (100 %). *M. osloensis* резистентна к аминогликозидам в 67 %. *A. pitii* обладала множественной устойчивостью, в том числе — к ванкомицину. Все грамотрицательные микроорганизмы отличались устойчивостью к повидон-йоду в разведении 1 % (табл. 4).

Все культуры показали 100 % чувствительность к кожным антисептикам (раствор этилового спирта 79 % и хлоргексидина биглюконата 0,5 %; раствор пропилового спирта 70 % и дидецилдиметиламмония хлорит 0,1 %), к 5 % и 3 % повидон-йоду и пиклоксидину. Среди всех штаммов стафилококков ни один не обладал устойчивостью к стафилококковому бактериофагу № 2.

Наибольшее количество микроорганизмов, резистентных к ПМП, используемым в офтальмологии, зафиксировано к препаратам группы ФХ: ципрофлоксацину (16,7 %), левофлоксацину (16,1 %), моксифлоксацину (16,1 %), а также к цефтазидиму (16,1 %) и азитромицину (15,4 %). Низкоэффективными против стафилококковой флоры оказались интести-бактериофаг № 1, стафилококковый бактериофаг № 1, пиобактериофаг комплексный и пиобактериофаг поливалентный с частотой выявления устойчивости от 40 до 100 %.

Таблица 3. Доля чувствительных (S) и резистентных (R) грамположительных бактерий к противомикробным препаратам и бактериофагам, %

Table 3. Proportion of sensitive (S) and resistant (R) Gram-positive bacteria to antimicrobial medicaments and bacteriophages, %

Препарат		<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. warneri</i>	<i>S. lugdunensis</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. pasteuri</i>	<i>S. capitis</i>	<i>C. amycolatum</i>	<i>C. mastitidis</i>	<i>C. macginley</i>	<i>K. kristinae</i>	<i>S. oralis</i>	<i>M. luteus</i>	<i>Propionibacterium</i>
Азитромицин	S	81	100	100	0	100	0	100	0	–	–	–	100	100	100	–
	R	19	0	0	100	0	100	0	100	–	–	–	0	0	0	–
Амикацин	S	100	100	100	100	100	100	100	100	–	–	–	100	100	100	–
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–	0	0	0	–
Амоксициллин	S	56	0	100	100	100	0	0	100	–	–	–	100	100	100	–
	R	44	100	0	0	0	100	100	0	–	–	–	0	0	0	–
Амоксициллина клавулонат	S	99	100	100	100	100	0	100	100	–	–	–	100	100	100	–
	R	1	0	0	0	0	100	0	0	–	–	–	0	0	0	–
Ампициллин	S	56	0	100	100	100	0	0	100	–	–	–	100	100	100	–
	R	44	100	0	0	0	100	100	0	–	–	–	0	0	0	–
Доксициклин	S	98	100	100	100	75	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	R	2	0	0	0	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Левифлоксацин	S	80	100	100	100	100	0	100	100	50	100	100	0	100	100	0
	R	20	0	0	0	0	100	0	0	50	0	0	100	0	0	100
Линезолид	S	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	–
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–
Цефепим	S	99	100	100	100	100	0	100	100	–	–	–	100	100	100	–
	R	1	0	0	0	0	100	0	0	–	–	–	0	0	0	–
Цефокситин	S	99	100	100	100	100	0	100	100	–	–	–	100	100	100	–
	R	1	0	0	0	0	100	0	0	–	–	–	0	0	0	–
Ципрофлоксацин	S	78	100	100	100	100	0	100	100	50	100	100	0	100	100	100
	R	22	0	0	0	0	100	0	0	50	0	0	100	0	0	0
Цефтриаксон	S	99	100	100	100	100	0	100	100	–	–	–	100	100	100	–
	R	1	0	0	0	0	100	0	0	–	–	–	0	0	0	–
Цефуроксим	S	99	100	100	100	100	0	100	100	–	–	–	100	100	100	–
	R	1	0	0	0	0	100	0	0	–	–	–	0	0	0	–
Имипенем	S	100	–	100	–	100	–	100	100	–	–	–	–	–	100	–
	R	0	–	0	–	0	–	0	0	–	–	–	–	–	0	–
Меропенем	S	100	–	100	–	100	–	100	100	–	–	–	–	–	100	–
	R	0	–	0	–	0	–	0	0	–	–	–	–	–	0	–
Цефтазидим	S	80	80	100	100	100	0	100	100	50	50	100	0	100	100	100
	R	20	20	0	0	0	100	0	0	50	50	0	100	0	0	0
Ванкомицин	S	100	100	100	100	100	100	100	100	50	0	67	100	100	100	100
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	50	100	33	0	0	0	0
Кожный антисептик № 1	S	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Кожный антисептик № 2	S	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Окончание таблицы 3 / Table 3 (continued)

Препарат		<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. warneri</i>	<i>S. lugdunensis</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. pasteuri</i>	<i>S. capitis</i>	<i>C. amycolatum</i>	<i>C. mastitidis</i>	<i>C. macginley</i>	<i>K. kristinae</i>	<i>S. oralis</i>	<i>M. luteus</i>	<i>Propionibacterium</i>
Повидон-йод 10 %	S	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Повидон-йод 5 %	S	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Повидон-йод 3 %	S	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Повидон-йод 1 %	S	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	100	0	0
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	100	100
Моксифлоксацин	S	80	100	100	100	100	0	100	100	50	100	100	0	100	100	100
	R	20	0	0	0	0	100	0	0	50	0	0	100	0	0	0
Тобрамицин	S	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	100	100	0
	R	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	100
Левомецетин	S	98	67	100	100	100	100	100	100	50	100	100	100	75	0	0
	R	2	33	0	0	0	0	0	0	50	0	0	0	15	100	100
Офлоксацин	S	80	100	100	100	100	0	100	100	50	100	100	0	100	100	100
	R	20	0	0	0	0	100	0	0	50	0	0	100	0	0	0
Гентамицин	S	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	100	100	0
	R	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	100
Бензилдиметил-ми- ристоиламино-про- пиламмоний	S	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	0
	R	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100
Пиклоксидин	S	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Стафилококковый бактериофаг № 2	S	100	100	100	100	100	100	100	100	–	–	–	–	–	100	–
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	0	–
Стафилококковый бактериофаг № 1	S	46	100	0	60	100	0	0	0	–	–	–	–	–	100	–
	R	54	0	100	40	0	100	100	100	–	–	–	–	–	0	–
Интести-бактерио- фаг № 2	S	99	100	100	100	100	100	100	100	–	–	–	–	0	100	–
	R	1	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	100	0	–
Интести-бактерио- фаг № 1	S	40	100	0	60	100	0	0	0	–	–	–	–	0	100	–
	R	60	0	100	40	0	100	100	100	–	–	–	–	100	0	–
Пиобактериофаг комплексный	S	42	100	0	60	100	0	0	0	–	–	–	–	0	100	–
	R	58	0	100	40	0	100	100	100	–	–	–	–	100	0	–
Пиобактериофаг поливалентный	S	54	100	0	60	100	0	0	0	–	–	–	–	0	100	–
	R	46	0	100	40	0	100	100	100	–	–	–	–	100	0	–
Стрептококковый бактериофаг	S	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	100	–
	R	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	100	0	–

Таблица 4. Доля чувствительных (S) и резистентных (R) грамотрицательных бактерий к противомикробным препаратам и бактериофагам, %**Table 4.** Proportion of sensitive (S) and resistant (R) Gram-negative bacteria to antimicrobial medicaments and bacteriophages, %

Препарат		<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Acinetobacter pitii</i>
Фуразидин	S	100	—	0
	R	0	—	100
Амикацин	S	100	—	100
	R	0	—	0
Амоксициллин	S	78	—	0
	R	22	—	100
Амоксицилина клавулонат	S	78	100	100
	R	22	0	0
Ампициллин	S	78	—	0
	R	22	—	100
Доксициклин	S	—	100	—
	R	—	0	—
Левифлоксацин	S	100	100	100
	R	0	0	0
Меропенем	S	100	100	100
	R	0	0	0
Цефепим	S	100	100	0
	R	0	0	100
Цефокситин	S	100	100	0
	R	0	0	100
Ципрофлоксацин	S	100	100	100
	R	0	0	0
Цефтриаксон	S	100	100	100
	R	0	0	0
Цефуросим	S	100	100	0
	R	0	0	100
Имипенем	S	100	100	100
	R	0	0	0
Цефтазидим	S	100	100	100
	R	0	0	0
Ванкомицин	S	100	100	0
	R	0	0	100
Кожный антисептик № 1	S	100	100	100
	R	0	0	0
Кожный антисептик № 2	S	100	100	100
	R	0	0	0
Повидон-йод 10 %	S	100	100	100
	R	0	0	0
Повидон-йод 5 %	S	100	100	100
	R	0	0	0
Повидон-йод 3 %	S	100	100	100
	R	0	0	0

Окончание таблицы 4 / Table 4 (continued)

Препарат		<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Acinetobacter pitii</i>
Повидон-йод 1 %	S	0	0	0
	R	100	100	100
Моксифлоксацин	S	100	100	100
	R	0	0	0
Тобрамицин	S	100	33	100
	R	0	67	0
Левомецетин	S	100	100	0
	R	0	0	100
Офлоксацин	S	100	100	100
	R	0	0	0
Гентамицин	S	100	33	100
	R	0	67	0
Бензилдиметил-миристоил-амино-пропиламмоний	S	100	100	100
	R	0	0	0
Пиклоксидин	S	100	100	100
	R	0	0	0
Интести-бактериофаг № 2	S	0	—	—
	R	100	—	—
Интести-бактериофаг № 1	S	0	—	—
	R	100	—	—
Пиобактериофаг комплексный	S	0	—	—
	R	100	—	—
Пиобактериофаг поливалентный	S	0	—	—
	R	100	—	—

К ванкомицину оказались резистентны культуры *A. pitii* (100 %), *C. mastitidis* (100 %), *C. amycolatum* (50 %) и *C. macginley* (17 %).

Наименьшая доля резистентных микроорганизмов отмечалась к антибиотикам группы аминогликозидов: тобрамицина (3,4 %) и гентамицина (3,4 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный видовой состав микрофлоры характеризуется преобладанием стафилококковой флоры, в частности эпидермального стафилококка, что согласуется с данными большинства исследований [1–3, 12, 13]. Следует также отметить, что спектр микроорганизмов схож с перечнем изолятов, выделенных из стекловидного тела у пациентов с эндофтальмитом после фактоэмульсификации [5]. Таким образом, представителей условно-патогенной микрофлоры глазной поверхности следует рассматривать как потенциальных возбудителей послеоперационных эндофтальмитов. Сравнительно большая обсеменённость век *S. epidermidis* (51,6 %) в отличие от конъюнктивальной полости (48,5 %) соответствует данным другого исследования, где *S. epidermidis* выделяли с век в большем проценте случаев (94,7 %) в сравнении с конъюнктивальной

полостью (54,28 %) [3]. Однако в нашем исследовании разница в обсеменённости исследуемых локусов была меньше. При этом конъюнктивальная полость характеризовалась более разнообразной микробиотой. Некоторые виды бактерий обнаруживались только в отдельных локусах, например *A. pitii* и *C. mastitidis* выделялись исключительно с конъюнктивы, *K. kristinae*, *M. luteus* и *S. capitis* — только со свободного края век, а *Propionibacterium* — в аспирате слёзоотводящих путей. В образцах из конъюнктивальной полости не регистрировали рост *S. pasteurii*, с век — *S. oralis*, также в аспирате слёзных органов не встречались *S. haemolyticus* и *M. osloensis*. Наибольшее количество случаев отсутствия роста микроорганизмов было зарегистрировано в слёзоотводящих путях (34,3 %).

Впервые в офтальмологии на большом количестве клинического материала была изучена чувствительность иммунобиологических препаратов группы бактериофагов, где среди всех фагов стафилококковый бактериофаг № 2 и интести-бактериофаг № 2 показали высокую антимикробную активность. Интересным фактом оказалось то, что разведения повидон-йода до 3 % сохраняли антимикробную активность в отношении 100 % выделенных микроорганизмов при оценке *in vitro*.

К пиклоксидину не было получено резистентных изолятов, в отличие от бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония. Высокую активность в отношении микрофлоры конъюнктивной полости пиклоксидин также демонстрирует и в другом исследовании [12].

В публикации 2008 г., до появления на фармацевтическом рынке моксифлоксацина, у представителей микрофлоры, выделенных из конъюнктивной полости пациентов с катарактой, отмечалась низкая резистентность к препаратам группы ФХ и аминогликозидов [13]. В 2018 г. по данным схожего исследования отмечали большую долю устойчивых бактерий к аминоглизидам: тобрамицину (21,25 %), гентамицину (17,5 %), чем к ФХ ципрофлоксацину (13,75 %), офлоксацину (10 %), левофлоксацину (10 %), моксифлоксацину (0 %) [12]. В нашем исследовании наблюдается противоположная картина доля резистентных микроорганизмов к ФХ — ципрофлоксацину (16,7 %), офлоксацину (16,1 %), левофлоксацину (16,1 %), моксифлоксацину (16,1 %) — оказалась выше, в сравнении с аминогликозидами тобрамицином (3,4 %) и гентамицином (3,4 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антимикробная активность исследуемых ПМП и бактериофагов отличалась в отношении различных видов микроорганизмов. Учитывая изменения активности противомикробных препаратов с течением времени, целесообразно периодически проводить такой мониторинг и корректировать схемы противомикробной профилактики на основе полученных результатов. По нашим данным, антисептики, антибиотики группы аминогликозидов и препараты стафилококковый бактериофаг № 2 и интести-бактериофаг № 2 обладают наибольшей антимикробной активностью для выделенных микроорганизмов при оценке *in vitro*. Исходя из этого, целесообразно дальнейшее изучение применения препаратов стафилококковый бактериофаг № 2 и интести-бактериофаг № 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adam M., Balci M., Bayhan H.A., et al. Conjunctival flora in diabetic and nondiabetic individuals // *Turk J Ophthalmol*. 2015. Vol. 45, N 5. P. 193–196. doi: 10.4274/tjo.33230
2. Gunduz G., Gunduz A., Polat N., et al. The effect of chronic alcoholism on the conjunctival flora // *Curr Eye Res*. 2016. Vol. 41, N 6. P. 734–739. doi: 10.3109/02713683.2015.1056805
3. Peral A., Alonso J., García-García C., et al. Importance of lid hygiene before ocular surgery: qualitative and quantitative analysis of eyelid and conjunctiva microbiota // *Eye Contact Lens*. 2016. Vol. 42, N 6. P. 366–370. doi: 10.1097/ICL.0000000000000221
4. Богданова Т.Ю., Куликов А.Н., Даниленко Е.В., и др. Факторы риска развития эндофтальмитов при факоэмульсификации катаракты (обзор литературы) // *Офтальмологические ведомости*. 2023. Т. 16, № 1. С. 67–78. EDN: WLJEKV doi: 10.17816/OV104740

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Т.Ю. Богданова — концепция и дизайн исследования, поисково-аналитическая работа, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; А.Н. Куликов — концепция, анализ полученных данных, внесение окончательной правки; Л.А. Краева — концепция, обработка материалов, лабораторное исследование, анализ полученных данных.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: T.Yu. Bogdanova — concept, research and analysis, collecting and preparation of samples, data analysis, writing the main part of the text; A.N. Kulikov — concept, data analysis, making final edits; L.A. Kraeva — concept, collecting and preparation of samples, laboratory examination, data analysis.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

5. Kato J.M., Tanaka T., de Oliveira L.M.S., et al. Surveillance of post-cataract endophthalmitis at a tertiary referral center: a 10-year critical evaluation // *Int J Retin Vitre*. 2021. Vol. 7, N 1. P. 14. doi: 10.1186/s40942-021-00280-1
6. Barry P., Cordoves L., Susanne G. ESCRS guidelines for prevention and treatment of endophthalmitis following cataract surgery: data, dilemmas and conclusions. 2013. Dublin: ESCRS, 2013. 51 p.
7. Patel J., Harant A., Fernandes G., et al. Measuring the global response to antimicrobial resistance 2020–2021: a systematic governance analysis of 114 countries // *Lancet Infect Dis*. 2023. Vol. 23, N 6. P. 706–718. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00796-4
8. Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения:

опыт и перспективы // Клиническая практика. 2010. Т. 1, № 4. С. 48–54. EDN: SZJHUP doi: 10.17816/clinpract1448-54

9. Зуева Л.П., Асланов Б.И., Акимкин В.Г. Современный взгляд на роль бактериофагов в эволюции госпитальных штаммов и профилактике ИСМП // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. Т. 1, № 74. С. 43–49. EDN: RWLHNT

10. Федеральные клинические рекомендации «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике». 2014. С. 39.

11. Kishimoto T., Ishida W., Fukuda K., et al. Therapeutic effects of intravitreally administered bacteriophage in a mouse model of endophthalmitis caused by vancomycin-sensitive or -resistant

Enterococcus faecalis // Antimicrob Agents Chemother. 2019. Vol. 63, N 11. P. e01088–e01019. doi: 10.1128/AAC.01088-19

12. Пирогов Ю.И., Шустрова Т.А., Обловацкая Е.С., и др. Состояние микрофлоры пациентов с катарактой и её чувствительность к препарату «Витабакт» в сравнении с антибиотиками, применяемыми в офтальмологической практике // Офтальмологические ведомости. 2018. Т. 11, № 2. С. 75–79. EDN: XQCJYT doi: 10.17816/OV11275-79

13. Околов И.Н., Гурченко П.А. Резистентность к антибиотикам нормальной микрофлоры конъюнктивы у пациентов перед офтальмохирургическими операциями // Офтальмологические ведомости. 2008. Т. 1, № 4. С. 59–62. EDN: KATGAT

REFERENCES

1. Adam M, Balci M, Bayhan HA, et al. Conjunctival flora in diabetic and nondiabetic individuals. *Turk J Ophthalmol*. 2015;45(5):193–196. doi: 10.4274/tjo.33230

2. Gunduz G, Gunduz A, Polat N, et al. The effect of chronic alcoholism on the conjunctival flora. *Curr Eye Res*. 2016;41(6):734–739. doi: 10.3109/02713683.2015.1056805

3. Peral A, Alonso J, García-García C, et al. Importance of lid hygiene before ocular surgery: qualitative and quantitative analysis of eyelid and conjunctiva microbiota. *Eye Contact Lens*. 2016;42(6):366–370. doi: 10.1097/ICL.0000000000000221

4. Bogdanova TYu, Kulikov AN, Danilenko EV, et al. Endophthalmitis risk factors associates with phacoemulsification (Literature review). *Ophthalmology Reports*. 2023;16(1):67–78. (In Russ.) EDN: WLJEKV doi: 10.17816/OV104740

5. Kato JM, Tanaka T, de Oliveira LMS, et al. Surveillance of post-cataract endophthalmitis at a tertiary referral center: a 10-year critical evaluation. *Int J Retin Vit*. 2021;7(1):14. doi: 10.1186/s40942-021-00280-1

6. Barry P, Cordoves L, Susanne G. *ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: data, dilemmas and conclusions*. 2013. Dublin: ESCRS; 2013. 51 p.

7. Patel J, Harant A, Fernandes G, et al. Measuring the global response to antimicrobial resistance, 2020–2021: a systematic governance analysis of 114 countries. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(6):706–718. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00796-4

8. Akimkin VG, Darbeeva OS, Kolkov VF. Historical and modern aspects of bacteriophages application: experience and prospects. *Journal of Clinical Practice*. 2010;1(4):48–54. EDN: SZJHUP doi: 10.17816/clinpract1448-54

9. Zueva LP, Aslanov BI, Akimkin VG. A modern look at the role of bacteriophages in evolution of pathogens and prevention of health-care-associated infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;1(74):43–49. (In Russ.) EDN: RWLHNT

10. Federal clinical guidelines "Rational use of bacteriophages in therapeutic and anti-epidemic practice". 2014. 39 p.

11. Kishimoto T, Ishida W, Fukuda K, et al. Therapeutic effects of intravitreally administered bacteriophage in a mouse model of endophthalmitis caused by vancomycin-sensitive or -resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(11):e01088–e01019. doi: 10.1128/AAC.01088-19

12. Pirogov Yul, Shustrova TA, Oblovatskaya ES, et al. The state of conjunctival flora and its susceptibility to "Vitabakt" in cataract patients compared to other antibiotics used in ophthalmologic practice. *Ophthalmology Journal*. 2018;11(2):75–79. EDN: XQCJYT doi: 10.17816/OV11275-79

13. Okolov IN, Gurchenok PA. Antibiotic resistance of normal conjunctival flora in the patients undergoing ophthalmic surgery. *Ophthalmology Reports*. 2008;1(4):59–62. EDN: KATGAT

ОБ АВТОРАХ

***Татьяна Юрьевна Богданова**; адрес: Россия, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: 0000-0001-6545-3092; eLibrary SPIN: 1087-2103;
e-mail: kalistayaros@gmail.com

Алексей Николаевич Куликов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-5274-6993; eLibrary SPIN: 6440-7706;
e-mail: alexey.kulikov@mail.ru

Людмила Александровна Краева, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9115-3250; eLibrary SPIN: 4863-4001;
e-mail: lykraeva@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Tatiana Yu. Bogdanova**, MD; address: 6 Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6545-3092; eLibrary SPIN: 1087-2103; e-mail: kalistayaros@gmail.com

Alexei N. Kulikov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-5274-6993; eLibrary SPIN: 6440-7706;
e-mail: alexey.kulikov@mail.ru

Liudmila A. Kraeva, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-9115-3250; eLibrary SPIN: 4863-4001;
e-mail: lykraeva@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author