

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Review articles

Обзор

УДК 616.94

DOI: 10.14489/lcmp.2023.03.pp.026-034

# КОАГУЛАЗООТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СТАФИЛОКОККИ КАК ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Ю. Н. Маслов, Л. А. Галямова, А. Ю. Пономарев

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский институт  
имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия, maslov\_1@mail.ru

Обсуждаются современные представления о коагулазонегативных стафилококках (КНС). Еще недавно КНС считались комменсальными симбионтами кожи и слизистых оболочек человека и теплокровных животных, не имеющими клинического значения. В настоящее время КНС входят в число ведущих этиологических агентов гнойно-септических инфекций (ГСИ), в том числе тех, которые относятся к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

Рассмотрены морфологические и физиологические характеристики КНС, участвующие в формировании их патогенного потенциала. Частое присутствие в геноме КНС хромосомных кассет SCCmec определяет высокий уровень их метициллинрезистентности, превышающий аналогичный показатель *S. aureus*. В условиях постоянного давления антибиотиков во внутрибольничной среде КНС становятся резервуаром генов резистентности. Наличие неидентифицированных типов SCCmec и возможность обмена мобильными элементами между КНС и *S. aureus* представляют клиническую и эпидемиологическую угрозу, снижая эффективность применения антибиотиков при ГСИ и повышая риск циркуляции возбудителей в госпитальной среде.

Представлены наиболее частые формы ГСИ, вызываемые отдельными представителями КНС. Уязвимыми контингентами при этих инфекциях считаются недоношенные новорожденные и лица любого возраста со скомпрометированным иммунитетом. Обоснована необходимость совершенствования эпиднадзора за КНС, в том числе проведения локального микробиологического мониторинга с использованием молекулярно-биологических методов.

**Ключевые слова:** коагулазонегативные стафилококки, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, метициллинрезистентность.

**Для цитирования:** Маслов Ю. Н., Галямова Л. А., Пономарев А. Ю. Коагулазоотрицательные стафилококки как возбудители инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2023. Т. 3, № 3. С. 26 – 34. DOI: 10.14489/lcmp.2023.03.pp.026-034

Review

## COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCI AS CAUSATIVE AGENTS OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS

Yu. N. Maslov, L. A. Galyamova, A. Yu. Ponomarev

E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Novel insight about coagulase-negative staphylococci (CoNS) have been discussed. Recently, CoNS were considered commensal symbionts of the skin and mucous membranes of humans and animals without clinical significance. Currently,

CoNS are among the leading etiological agents of purulent-septic infections (PSI), including those that belong to healthcare-associated infections (HAI).

The morphological and physiological characteristics of CoNS involved in the formation pathogenic potential are considered. The frequent presence of SCCmec chromosome cassettes in the CoNS genome determines the high level of their methicillin resistance which exceeds that of *S.aureus*.

In the conditions of high antibiotic pressure in the nosocomial environment, CoNS becomes a reservoir of resistance genes. The presence of unidentified types of use of SCCmec and the possibility of spreading mobile phenomena between CoNS and *S.aureus* causes clinical and epidemiological danger, the frequency of antibiotic use in HAI and an increased risk of pathogen circulation in the hospital environment.

The most frequent forms of HAI caused by individual representatives of the CoNS are presented. Vulnerable contingents for these infections are premature newborns and persons of any age with compromised immunity. The necessity of epidemiological control improving in the CoNS including local microbiological monitoring using modern molecular biological methods is justified.

**Keywords:** coagulase-negative staphylococci, healthcare-associated infections, methicillin resistance.

**For citation:** Maslov YuN, Galyamova LA, Ponomarev AYU. Coagulase-negative staphylococci as causative agents of healthcare-associated infections. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2023;3(3):26-34. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2023.03.pp.026-034

Бактерии рода *Staphylococcus* – один из наиболее традиционных объектов изучения в медицинской микробиологии. Прежде всего это объясняется высокой клинической значимостью бактерий этого рода. Как компонент резидентной микрофлоры организма человека, стафилококки относятся к основным возбудителям гнойно-септических инфекций (ГСИ), в частности, инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [1,2]. При развитии ИСМП в многопрофильных стационарах стафилококки занимают первое место, вызывая до 32 – 37,5 % случаев ГСИ [3].

Род *Staphylococcus* включает более 60 видов и подвидов, которые широко распространены в природе: колонизируют кожу и слизистые оболочки организма человека, являются симменсалами домашних и сельскохозяйственных животных, а также способны существовать в воде и почве, присутствовать в воздухе и на поверхности различных объектов окружающей среды [4,5]. Большей патогенностью отличаются виды, обладающие плазмокоагулазной активностью – коагулазопозитивные стафилококки (КПС); их основной представитель – золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus* / *S.aureus*).

В то же время более 80 % видов стафилококков – это так называемые коагулазонегативные стафилококки (КНС). В 80–90-ые годы имела место недооценка патогенного потенциала и клинической значимости коагулазонегативных стафилококков, вследствие чего КНС характеризовались в микробиологической и клинической литературе как сапрофитные симбионты кожи и слизистых оболочек организма человека. Однако на рубе-

же XXI века постепенно пришло понимание, что патогенами, в том числе внутрибольничными, могут являться все виды стафилококков [6,7,8]. В этой связи позитивными тенденциями последних десятилетий можно считать повышенный интерес клиницистов и микробиологов к этим микроорганизмам (отразившийся, в том числе, в публикационной активности) и признание КНС в качестве полноценного этиологического фактора ГСИ, что до недавнего времени отрицалось [6,9,10]. В то же время при проведении санитарно-микробиологических исследований в лечебно-профилактических организациях (ЛПО) выявление КНС в объектах внутрибольничной среды по-прежнему не признается показателем эпидемиологического неблагополучия, хотя имеются исследования, доказывающие, что КНС – это ведущие загрязнители объектов госпитальной среды, поскольку они составляют до 60 – 70 % от общего числа выделенных культур, в то время как на долю *S.aureus* приходится от 3 до 6 % [3,11].

Стафилококки – уникальный род, поскольку обладают огромным комплексом факторов патогенности: поверхностными адгезинами, ферментами инвазии и агрессии, различными экзотоксинами. У *S.aureus* и других видов КПС эти факторы представлены значительно чаще и полнее, но специалисты давно подчеркивали, что патогенный потенциал КНС вполне достаточен для развития инфекционных послеоперационных осложнений. Первые работы стали появляться в 80-90-х годах прошлого столетия [12,13]. В них рассматривалось клиническое значение самого часто встречающегося представителя КНС – *S.epidermidis*. К на-

стоящему времени видовое многообразие КНС, выделяемых из клинического материала при ИСМП, прежде всего, определяется уровнем оснащенности клинической микробиологической службы и может составлять от 4–5 до 10 – 12 видов [10,14].

Патогенный потенциал КНС складывается из ряда родовых/штаммовых свойств. Прежде всего, это способность большинства штаммов КНС продуцировать капсульный полисахарид – поли-N-сукцинилглюкозамин. Этот полимер образует микрокапсулу, а также повышает адгезивные способности бактерий, обеспечивая их прилипание к внутрисосудистым устройствам с последующим формированием биопленок [5]. Кроме полисахаридных биопленок, *S.epidermidis* способен к построению белковых биопленок [15]. В конечном счете, именно выраженная способность КНС прикрепляться и колонизировать гидрофобные поверхности определяет такие формы ИСМП, вызываемые этими бактериями, как катетер-ассоциированные инфекции и имплант-ассоциированные инфекции [16,17].

Внеклеточный полисахарид, продуцируемый штаммами *S.epidermidis* и *S.haemolyticus*, обладает также антифагоцитарной, антихемотаксической и антипролиферативной активностью, что приводит в итоге к повреждающему действию бактерий на нейтрофилы и лимфоциты [18].

Дополнительным фактором адгезии КНС являются поверхностные фибро-нектинсвязывающие белки. Их находят, прежде всего, у штаммов *S.epidermidis*, изолированных при наиболее частой форме ИСМП – гнойных инфекционных процессах в области хирургического вмешательства. В связи с этим высказывается предложение считать гены *fnbp A* и *fnbp B*, кодирующие синтез этих белков, генетическими маркерами потенциальной патогенности КНС [19].

У штаммов КНС, способных к длительной персистенции, присутствует комплекс факторов, обеспечивающих инактивацию важнейших составляемых врожденного иммунитета: лизоцима, комплемента и тромбоцитарных антимикробных белков (киноцидинов и дефензинов) [18]. Важным, но недостаточно изученным фактором патогенности КНС считается способность продуцировать так называемые фенолрастворимые модулины – низкомолекулярные белки, оказывающие в организме человека провоспалительный и цитолитический эффект, что в итоге повышает тяжесть вызываемой ими инфекции. Фенолрастворимые модулины обеспечивают также неподвижным клеткам КНС способность к перемещению в пространстве.

В целом их наличие трактуется как маркер госпитальности и болезнетворности [20]. Синтез этих белков может кодироваться как хромосомными генами, так и мобильными генетическими элементами. Таким образом, речь идет о факторе патогенности КНС, способном к горизонтальному переносу между штаммами – процессу, играющему особую роль в формировании госпитальных штаммов [21].

Общеизвестными факторами патогенности КНС являются продуцируемые ими экзотоксины: протеазы, липазы, эстеразы, нуклеазы [22]. Кроме того, КНС, подобно золотистому стафилококку, могут обладать гемолитической активностью (до 50 – 70 % штаммов клинического происхождения) – не даром один из ведущих видов КНС был назван *S.haemolyticus*. Гемолизины КНС чаще всего относятся к типу  $\delta$ -гемолизин (Delta-lysin, Hld); они обладают летальным, лейкотоксическим и слабым дермoneкротическим эффектами [5]. Высказываются мнения о способности КНС выделять экзотоксины других классов, в частности, энтеротоксины, но общепризнанных подтверждений у этой гипотезы нет.

Наличие у штаммов КНС гемолитической, протеолитической и липазной активности может дополняться множественной лекарственной устойчивостью, а именно метициллинорезистентностью. Следует отметить, что эволюция антибиотикорезистентности КНС протекает стремительно – они уже превзошли *S.aureus* по частоте метициллинорезистентности, а также по показателям устойчивости к антисептикам и дезинфектантам, способности формировать биопленки [10,22,23]. Считается, что метициллинорезистентность стафилококков предшествует снижению их чувствительности к ванкомицину [24] и в итоге к неэффективности лечения ванкомицином инфекций, вызванных КНС [25]. Появились сообщения о выделении штаммов КНС, резистентных к большинству антибиотиков нынешнего «последнего резерва» в частности, описан изолят *S.warneri*, устойчивый к ванкомицину, даптомицину и линезолиду, сохранивший чувствительность лишь к тигециклину [26]. У штаммов *S.epidermidis* и *S.haemolyticus* (резидентных обитателей кожи здоровых людей) нередко выявляют стафилококковые хромосомные кассеты (*staphylococcal cassette chromosome mec* - *SCCmec*) различных, в том числе не идентифицированных типов [27]. В этих высокомобильных геномных «островах», помимо генов устойчивости к метициллину, могут находиться гены *rsm-mec*, кодирующие синтез фенолрастворимых модули-

нов. Такие генетические элементы важны для формирования собственной патогенности КНС, а также для создания резервуаров генов резистентности и вирулентности для *S.aureus*, поскольку передача подобного генетического комплекса между штаммами КНС и *S.aureus* внутри одного биотопа организма человека считается возможной. Неидентифицированные типы SCCmec у КНС расцениваются как свидетельство наличия новых, нерасшифрованных механизмов метициллинорезистентности и важной роли КНС в процессах расширения генетической базы метициллинорезистентности [5,19]. КНС, в частности, *S.epidermidis*, обладая значительным многообразием кассет SCCmec и несколькими типами рекомбиназ, имеют возможность формировать новые типы стафилококковых кассет для всего рода *Staphylococcus* [27]. Возможно, этим процессом объясняется наличие существенных проблем в детекции метициллинорезистентности среди КНС, в частности, некорректность получаемых результатов и необходимость в уточнениях показателей минимальной подавляющей концентрации для бета-лактамов антибиотиков [28]. Биологической особенностью другого доминирующего вида КНС – *S.haemolyticus* называют быстрое (в сравнении с другими КНС) развитие антибиотикорезистентности, что связывают с высокой активностью горизонтального переноса признака между штаммами данного вида [10,29]. Присутствие и широкое распространение метициллинорезистентных штаммов стафилококков в ЛПО становится серьезной проблемой, поскольку существенно снижает эффективность антимикробной терапии ГСИ [24,29], а в сочетании с устойчивостью к дезинфектантам создает предпосылки для циркуляции возбудителей во внутрибольничной среде [26].

Стафилококкам, в том числе и КНС, свойствен феномен «индуцибельной резистентности» к некоторым макролидам, который может приводить к ложной трактовке результатов антибиограмм культур стафилококков [30]. С конца XX века, несмотря на свою известность, методология выявления индуцибельной резистентности не получила своевременного отражения в отечественной нормативной документации, а именно в Методических указаниях 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [31]. В клинических рекомендациях по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, разрабатываемых и обновляемых Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и анти-

микробной химиотерапии (МАКМАХ) начиная с 2014 года стали описываться и данный феномен, и способы его определения [32].

Становится очевидно, что КНС в госпитальной среде могут вести себя и как комменсалы, и как патогены, формируя различные стратегии для преобразования внутрибольничной среды обитания в новый для себя биотоп и становясь одним из главных этиологических факторов ГСИ. Однако известных сведений о факторах патогенности КНС недостаточно для построения цельной патогенетической картины инфекций, вызванных ими [20]. Например, отмечается, что значение *S.epidermidis* в этиологии ГСИ оказывается значительно выше, чем его удельный вес в структуре микробного пейзажа пациентов (другими словами, уровень патогенности КНС может превышать их колонизационную активность, что свидетельствует об их немалом патогенном потенциале) [3]. Учитывая вышесказанное, необходим молекулярно-биологический и генетический базис для понимания молекулярных механизмов перехода КНС от персистенции к патогенности, а также для доказательства циркуляции штаммов КНС во внутрибольничной среде. Проведенные в этом направлении исследования подтвердили способность ведущих видов КНС: *S.epidermidis* и *S.haemolyticus* адаптироваться к условиям ЛПО, формируя группы клинических изолятов, обладающих важнейшими чертами госпитальных штаммов: генетической гомологией, множественной лекарственной устойчивостью и способностью к длительной циркуляции [20,21]. Поэтому не зря этих представителей КНС (*S.epidermidis* и *S.haemolyticus*) относят к опасным внутрибольничным патогенам [7]. Эпидемический процесс при ИСМП, вызванных КНС, сложен: возможно эндогенное заражение путем транслокации штаммов КНС, входящих в состав нормофлоры, либо экзогенное инфицирование, источниками которого являются инфицированные/колонизированные КНС пациенты, медперсонал и внутрибольничная среда. Основным фактором передачи принято считать руки медицинского персонала, а среди объектов госпитальной среды ведущее место в качестве источника инфекции занимают общие и локальные вентиляционные системы [11,33,34]. Поэтому стафилококки (точнее вид *S.aureus*) закономерно считаются одним из наиболее значимых и нормируемых маркеров санитарно-эпидемиологического неблагополучия воздуха и объектов внешней среды в ЛПО и фактором риска возникновения и развития ИСМП [33,35]. Основной риск связан с ис-



пользованием инвазивных методов лечения: эндотрахеальной интубации, искусственной вентиляции легких, установки пупочных и иных центральных венозных катетеров, использовании питающих трубок. Очевидно, что наибольшую угрозу КНС представляют для недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении, у которых развиваются такие клинические формы, как омфалиты, пневмонии, абсцессы, бактериемия и сепсис, остеомиелиты, менингиты, эндокардиты [33,34]. У кормящих матерей КНС вызывают маститы; у послеоперационных пациентов в кардиохирургии – медиастиниты [22,26].

Поскольку КНС являются симбионтами домашних животных, считаются возможными алиментарный путь заражения (через молоко и молочные продукты) и контактно-бытовой (от собак, кошек и прочих питомцев).

В целом, независимо от точки зрения (эпидемиологической, клинической либо генетической/микробиологической), лидирующую позицию среди более чем 40 видов КНС занимает эпидермальный стафилококк – *S.epidermidis*. Ряд авторов указывает на рост частоты ГСИ, вызванных этим видом, при ожоговой болезни, у послеоперационных пациентов в хирургических отделениях различного профиля (офтальмологические, кардиохирургические, травматологические). Отмечается, что *S.epidermidis* в настоящее время вызывает септические процессы чаще, чем *S.aureus* [6,9,11]. Обычно эти процессы связаны с первичной колонизацией *S.epidermidis* катетеров, дренажей, протезов либо с гематогенной диссеминацией микроба у послеоперационных пациентов [36]. Кроме того, *S.epidermidis* вызывает эндокардит у новорожденных, особенно у недоношенных пациентов с ослабленным иммунитетом. В отличие от *S.aureus*, вызывающего острые инфекции, *S.epidermidis* чаще становится причиной хронических инфекций, склонных к рецидивам [15,37].

*S.capitis* колонизирует кожу головы и шеи человека либо слизистые оболочки, откуда может инфицировать открытые раны, имплантированные устройства и иные локусы со сниженной резистентностью, вызывая ГСИ. *S.hominis* является частым носителем метициллинорезистентности [10]. *S.saprophyticus*, как компонент микробиоценоза урогенитального тракта, вызывает инфекции мочевыводящих путей (как этиологический агент цистита у женщин он занимает второе место, уступая лишь *E.coli*) [5,10].

*S.sciuri* широко распространен в природе и является симменсалом различных грызунов,

домашних и сельскохозяйственных животных. Его находят при таких заболеваниях человека, как инфекции мочевыводящих путей, ГСИ и эндокардит. *S.simulans*, обычно выделяемый в образцах молока, и *S.xylosus* также считаются симменсалами сельскохозяйственных животных, способными вызывать оппортунистические инфекции у человека [5].

С точки зрения эволюции паразитизма, стафилококковые инфекции представляют собой весьма «древнюю» инфекцию, при которой отсутствует какая-либо органотропность процесса и/или ограничение входных ворот, а также специфичность ответной реакции макроорганизма. Профессор А. Н. Маянский отметил: «патогенность микроорганизмов – частный случай их экологии». Возможно, с этим связана еще одна черта КНС: эти бактерии весьма комфортно чувствуют себя (и даже доминируют!) в ассоциациях с другими гноеродными микроорганизмами, поэтому нередко выделяются при ГСИ смешанной этиологии [34]. Во взаимоотношениях с КПС отмечена любопытная деталь: аутоиндукторы, выделяемые *S.epidermidis*, способны угнетать синтез экзотоксинов у *S.aureus*, в то время как обратной ингибиции со стороны *S.aureus* не наблюдается [38].

Если рассматривать связь между частотой встречаемости ГСИ стафилококковой этиологии и профилем ЛПО, на первый план выходят организации/отделения родовспоможения, а заболеваемость ГСИ новорожденных (прежде всего недоношенных) и родильниц традиционно принадлежит к доминирующим в общей структуре ИСМП [33]. Гораздо меньше внимания уделяется стационарным ЛПО стоматологического профиля, прежде всего, в силу их малочисленности. Однако, при локализации патологических процессов в челюстно-лицевой области, где стафилококки, в том числе КНС, являются облигатными компонентами местных микробиоценозов (в верхних дыхательных путях и в полости рта), доминирование стафилококков среди возбудителей ГСИ у пациентов со стоматологической патологией представляет собой объективную реальность. Общие закономерности сохраняются и здесь: выделенные клинические изоляты КНС гораздо чаще являются метициллинорезистентными, чем штаммы *S.aureus* [3,39].

Подводя итоги вышеизложенному, отметим, что Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (2012), предполагает совершенствование эпиднадзора за ИСМП, лабораторной диагностики и микробиологического мониторинга возбудите-

лей ИСМП [40]. Таким образом, распространение КНС во внутрибольничной среде ЛПО, расширение генетической базы их метициллинорезистентности, растущая частота и тяжесть вызываемых ими случаев ИСМП подлежат постоянному контролю и анализу [41]. Наиболее адекватным объектом для типирования КНС считаются стафилококковые кассеты SCCmec [29]. Их изучение позволяет оценивать эпидемиологическую ситуацию по данным микроорганизмам, определять родство клинических и «санитарных» изолятов, расследовать локальные вспышки. Представляется целесообразным включение типирования SCCmec в общую систему микробиологического мониторинга возбудителей ИСМП [11,27].

Видовое многообразие КНС в сочетании с биологическими особенностями каждого вида становятся предпосылкой для проведения клинико-лабораторных исследований, раскрывающих вклад каждого из видов в патологию человека. Важно также понять механизмы накопления патогенного потенциала КНС и его реализации, пути формирования циркулирующих во внутрибольничной среде кластеров этих бактерий, факторы риска возникновения и распространения вызываемых ими ИСМП [21,40].

Различия в удельном весе отдельных видов КНС в общем пуле возбудителей ИСМП, существенная гетерогенность штаммов по уровню и характеру токсигенности, ферментативной активности и спектру антибиотикорезистентности лишней раз иллюстрируют уникальность микробного пейзажа в каждой ЛПО и доказывают необходимость проведения локального микробиологического мониторинга «in situ» в каждой из них. Поскольку исчерпывающая видовая идентификация КНС и выявление госпитальных штаммов (в перспективе) невозможны без современных аппаратных методов (MALDI-TOF масс-спектрометрия, ПЦР-анализ, хроматографические методы), остается актуальной задача адекватного оснащения бактериологической службы, что также нашло отражение в Концепции [40,41].

Сможет или нет растущая клиническая значимость КНС привести к таким же прорывным изменениям в структуре возбудителей ИСМП, как это произошло в недавнем прошлом с неферментирующими бактериями рода *Acinetobacter*, – вопрос будущего. В любом случае, актуальной задачей лабораторной и эпидемиологической служб практического здравоохранения остается мониторинг ситуации.

## Список литературы

1. Бухарин О.В. Биология патогенных кокков. М.: Медицина; 2002.
2. Diekema D.J., Pfaller M.A., Schmitz F.J., et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999 // *Clinical Infectious Diseases*. 2001. Vol. 32, Suppl 2. P.114–132.
3. Ковалишена О.В. Эколого-эпидемиологические особенности госпитальных инфекций и многоуровневая система эпидемиологического надзора: Автореф. ... дис. докт. мед. наук. Н. Новгород; 2009. Доступно по: [https://new-dissert.ru/\\_avtoreferats/01004296644.pdf](https://new-dissert.ru/_avtoreferats/01004296644.pdf) Ссылка активна на 17 июля 2023.
4. Дерябин Д.Г. Стафилококки: экология и патогенность. Екатеринбург: УроРАН; 2000.
5. Savini V, editor. Pet-to-man travelling staphylococci A world in progress. Publisher: Elsevier; 2018.
6. Керашева С.И., Беданкова Т.М., Карабасова Е.Б., и др. Биологические особенности эпидермальных стафилококков, выделенных от больных // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006. №11. С. 27–29.
7. Воронина О.В., Кунда М.С., Дмитренко О.А., и др. Оценка видового разнообразия коагулазонегативных стафилококков, выделенных в стационарах Российской Федерации в 2009–2010 гг. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011. №1. С. 3–8.
8. Репецкая М.Н., Маслов Ю.Н., Шайдуллина Е.В., и др. Микробиоценоз кожи и слизистых при atopическом дерматите у детей. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014. №6. С. 112–116.
9. Маслов Ю.Н., Фельдблюм И.В., Перушина О.Г., и др. Анализ структуры гноеродной микрофлоры кардиохирургического стационара. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011. № 6. С. 80–85.
10. Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Видовое разнообразие и метициллинорезистентность стафилококков при нозокомиальных инфекциях // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019. Т. 21, №3. С. 207–211.
11. Орлова О.А., Семененко Т.А., Акимкин В.Г. Сравнительный анализ эффективности использования бактериологических и молекулярно-биологических методов для оценки микробной обсемененности объектов внутрибольничной среды // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019. №4. С. 73–78.
12. Ishak MA, Gröschel DH, Mandell GL, et al. Association of slime with pathogenicity of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial septicemia // *Journal of Clinical Microbiology*. 1985. Vol. 22, N6. P. 1025–1029.
13. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress // *Clinical Infectious Diseases*. 1994. Vol. 19, N2. P. 231–243.
14. Кряжев Д.В., Беляева Е.В., Борискина Е.В., и др. Чувствительность к антибиотикам, дезинфектантам и бактериофагам экзотрофов коагулазонегативных стафилококков, выделенных в детском стационаре // *Медицинский альманах*. 2017. Т. 49, №4. С. 66–69.
15. Rohde H, Burandt EC, Siemssen N, 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. Vol. 28, N9. P. 1711–1720.

16. Rasheed M, Awole M. *Staphylococcus epidermidis*: a commensal emerging as a pathogen with increasing clinical significance especially in nosocomial infections // The Internet Journal of Microbiology. 2006. Vol. 3, N2. P. 1–8.
17. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System) // Deutsches Ärzteblatt International. 2011. Vol. 108, N6. P. 87–93.
18. Бойко О.В., Николаев А.А., Гудинская Н.И. Микробиологические аспекты патогенеза мужского бесплодия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2017. Т. 23, №1. С. 84–89.
19. Шаркова В.А., Лайман Е.Ф., Мазур М.Е. Генетически обусловленная патогенность и антибиотикорезистентность штаммов *Staphylococcus spp.* // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. №3. С. 46–49.
20. Корниенко М.А., Копыльцов В.Н., Шевлягина Н.В., и др. Способность стафилококков различных видов к образованию биопленок и их воздействие на клетки человека // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. Т. 34, №1. С. 18–25.
21. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., и др. Госпитальный штамм – непознанная реальность // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013. Т. 68, №1. С. 30–34.
22. Граничная Н.В., Зайцева Е.А., Бондарь В.Ю. Фенотипическая характеристика биологических свойств коагулазонегативных стафилококков, выделенных в кардиохирургическом стационаре // Альманах клинической медицины. 2017. Т. 45, №2. С. 127–132.
23. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci // Clinical Microbiology Reviews. 2014. Vol. 27, N4. P. 870–926.
24. Кононова Л.И., Лемкина Л.М., Коробов В.П. Анализ чувствительности к антибиотикам клинических изолятов коагулазонегативных стафилококков. Acta biomedica scientifica. 2022. Т. 7, №3. С. 75–89.
25. Center KJ, Reboli AC, Hubler R, et al. Decreased vancomycin susceptibility of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: Evidence of spread of *Staphylococcus warneri* // Journal of Clinical Microbiology. 2003. Vol. 41, N10. P. 4660–4665.
26. Граничная Н.В., Зайцева Е.А., Переломова О.В. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных из различного биоматериала у пациентов кардиохирургического профиля // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. №2. С. 38–42.
27. Дмитренко О.А., Анкирская А.С., Любасовская Л.А., и др. Структурный полиморфизм геномных островов, кодирующих резистентность к бета-лактамам антибиотикам, у коагулазонегативных стафилококков, выделенных в стационарах Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60, №7–8. С. 3–10.
28. Гостев В.В., Калиногорская О.С., Круглов А.Н., и др. Антибиотикорезистентность коагулазоотрицательных стафилококков, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60, №9–10. С. 23–28.
29. Полонская А.В., Корниенко М.А., Манолов А.И., и др. Вариабельность генов рекомбиназ и *mesA* стафилококковой хромосомной кассеты *Staphylococcus haemolyticus* // Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63, №7–8. С. 33–40.
30. Weisblum B. Insights into erythromycin action from studies of its activity as inducer of resistance // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1995. Vol. 39, N4. P. 797–805.
31. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания 4.2.1890–04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.
32. Рекомендации МАКМАХ. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2021–01; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Доступно по: <http://antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021>
33. Сергеев В.И., Горовиц Э.С., Маркович Н.И., и др. Внутрибольничные гнойно-септические инфекции новорожденных и родильниц (микробиологические и эпидемиологические аспекты) Пермь: ПГМА; 2010.
34. Чикина О.Г., Благоданова А.С. Риски развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, при выхаживании новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела // Медицинский альманах. 2017. Т. 49, №4. С. 46–53.
35. Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях: методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2011. 12 с.
36. Карпов И.А., Качанко Е.Ф. Стафилококковая инфекция: клинические аспекты и перспективы терапии // Медицинские новости. 2005. №9. С. 53–56.
37. Pinheiro L, Brito CI, Pereira VC, et al. Reduced susceptibility to vancomycin and biofilm formation in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolated from blood cultures. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz // 2014. Vol. 109, N7. P. 871–878. DOI: 10.1590/0074-0276140120
38. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., и др. Чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, циркулирующих в многопрофильном стационаре // Проблемы медицинской микологии. 2015. Т. 17, №4. С. 58–62.
39. Маслов Ю.Н., Галямова Л.А., Перова А.В., и др. Рациональная микрофлора стоматологического стационара: анализ структуры и устойчивости к антимикробным препаратам // Проблемы медицины в современных условиях: сб. науч. трудов по итогам междунар. науч.-практ. конф. Казань; 2014. С. 168–170.
40. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2012.
41. Скачкова Т.С., Замятин М.Н., Орлова О.А., и др. Мониторинг метициллинрезистентных штаммов стафилококка в многопрофильном стационаре Москвы с помощью молекулярно-биологических методов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, №1. С. 44–50.

## References

1. Buharin OV. *Biologiya patogennyh kokkov*. Moscow: Medicina; 2002. (In Russ).
2. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. // *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(Suppl 2):114–32. DOI:10.1086/320184
3. Kovalishena OV. *Ekologo-epidemiologicheskie osobennosti gospital'nyh infekcij i mnogourovnevnyaya sistema epidemiologicheskogo nadzora*. Nizhnij Novgorod; 2009. Available at: [https://new-disser.ru/\\_avtoreferats/01004296644.pdf](https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004296644.pdf). Accessed: 17 Jul 2023. (In Russ).



4. Deryabin DG. Staphylococci: ecology and pathogenicity. Ekaterinburg: Ural Branch of Russian Academy of Science Publ.; 2000. (In Russ).
5. Savini V, editor. *Pet-to-man travelling staphylococci - A world in progress*. Publisher: Elsevier; 2018. DOI 10.1016/C2016-0-02188-5
6. Kerasheva SI, Bedanokova LS, Karabasova EB, et al. Biological properties of Staphylococcus epidermidis circulating in hospital. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2006;(11):27–9. (In Russ).
7. Voronina OV, Kunda MS, Dmitrenko OA, et al. Estimation of species diversity of coagulase-negative staphylococci isolated in hospitals of Russian Federation in 2009–2010. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011;(1):3–8. (In Russ).
8. Repeckaya MN, Maslov YuN, Shajdullina EV, i dr. Mikrobiocenozy kozhi i slizistyh pri atopicheskom dermatite u detej. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2014;(6):112–6. (In Russ).
9. Maslov YuN, Fel'dblyum IV, Pegushina OG, i dr. Analiz struktury gnoerodnoj mikroflory kardiohirurgicheskogo stacionara. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011;(6):80–5. (In Russ).
10. Barancevich NE, Barancevich EP. Vidovoe raznoobrazie i meticillinorezistentnost' stafilocokkov pri nozokomial'nyh infekciyah. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2019;21(3):207–11. (In Russ). DOI: 10.36488/cm.2019.3.207–11
11. Orlova OA, Semenenko TA, Akimkin VG. Sravnitel'nyj analiz effektivnosti ispol'zovaniya bakteriologicheskikh i molekulyarno-biologicheskikh metodov dlya ocenki mikrobnogo obsemenenosti ob'ektov vnutribol'nichnoj sredy. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2019;(4):73–8. (In Russ).
12. Ishak MA, Gröschel DH, Mandell GL, et al. Association of slime with pathogenicity of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial septicemia. *Journal of Clinical Microbiology*. 1985;22(6):1025–9. DOI: 0095-1137/85/121025-05\$02.00/0
13. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;19(2):231–43. DOI: 10.1093/cid/19.2.231
14. Kryazhev DV, Belyaeva EV, Boriskina EV, i dr. CHuvstvitel'nost' k antibiotikam, dezinfektantam i bakteriofagam ekovarov koagulazonegativnyh stafilocokkov, vydelennyh v detskom stacionare. *Medicinskij al'manah*. 2017;49(4):66–9. (In Russ).
15. Rohde H, Burandt EC, Siemssen N, 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):1711–20. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.046
16. Rasheed M, Awole M. Staphylococcus epidermidis: a commensal emerging as a pathogen with increasing clinical significance especially in nosocomial infections. *The Internet Journal of Microbiology*. 2006;3(2):1–8.
17. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011;108(6):87–93. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0087
18. Boiko OV, Nikolaev AA, Gydinskaya NI. Microbiological aspects of male infertility pathogenesis (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):84–9. (In Russ.) DOI: 10.17116/repro201723184–89
19. Sharkova VA, Layman EF, Mazur ME. Genetically caused pathogenicity and antibiotic resistance of the Staphylococcus spp. strains. *Pacific Medical Journal*. 2014;(3):46–9. (In Russ).
20. Kornienko MA, Kopyltsov VN, Shevlyagina NV, et al. Ability of Staphylococcus of various strains to create biofilms and their effect on human body cells. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2016;34(1):18–25. (In Russ). DOI: 10.18821/0208-0613-2016-34-1-18-25
21. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. Hospital Strain – Mysterious Reality. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2013;68(1):30–5. (In Russ).
22. Granichnaya NV, Zajceva EA, Bondar' VY. Fenotipicheskaya harakteristika biologicheskikh svojstv koagulazonegativnyh stafilocokkov, vydelennyh v kardiohirurgicheskome stacionare. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2017;45(2):127–32. (In Russ). DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-127-132
23. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(4):870–926. DOI: 10.1128/CMR.00109-13
24. Kononova LI, Lemkina LM, Korobov VP. Antibiotic sensitivity analysis of clinical coagulase-negative staphylococci. *Acta biomedical scientifica*. 2022;7(3):75–89. (In Russ). DOI: 10.29413/ABS.2022-7.3.9
25. Center KJ, Reboli AC, Hubler R, et al. Decreased vancomycin susceptibility of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: Evidence of spread of Staphylococcus warneri. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(10):4660–5. DOI: 10.1128/JCM.41.10.4660-4665.2003
26. Granichnaya NV, Zaytseva EA, Perelomova OV. Resistance of coagulase negative staphylococci recovered from different biomaterials in cardiac patients. *Pacific Medical Journal*. 2019;(2):38–42. (In Russ). DOI: 10.17238/PmJ1609-175.2019.2.38-42
27. Dmitrenko OA, Ankirskaya AS, Lyubasovskaya LA, et al. Structural Polymorphism of Genome Islands Encoding Resistance to Beta-Lactams in Coagulase-Negative Staphylococci Isolated at Hospitals of the Russian Federation. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(7–8):3–10. (In Russ).
28. Gostev VV, Kalinogorskaya OS, Kruglov AN, et al. Antibiotic Resistance of Coagulase-Negative Staphylococci Isolated at Hospitals of St. Petersburg and Moscow. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(9–10):23–8. (In Russ).
29. Polonskaya AV, Kornienko MA, Manolov AI, et al. Variability of Recombinase Genes and Staphylococcal Cassette Chromosome mecA of Staphylococcus haemolyticus. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(7–8):33–40. (In Russ).
30. Weisblum B. Insights into erythromycin action from studies of its activity as inducer of resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39(4):797–805. DOI: 10.1128/AAC.39.4.797
31. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam: Metodicheskie ukazaniya 4.2.1890–04. M.: Federal'nyj centr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii; 2004. (In Russ).
32. Rekomendacii MAKMAH. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. Versiya 2021–01; Mezhhregional'naya asociaciya po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnym himioterapii. Available at: <http://antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021>. (In Russ).
33. Sergevni VI, Horowitz ES, Markovich NI, et al. Nosocomial purulent-septic infections of newborns and postpartum women (microbiological and epidemiological aspects). Perm': PGMA; 2010. (In Russ).
34. Chikina OG, Blagonravova AS. Riski razvitiya infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi, pri vyhazhivani novorozhdennyh s ekstremal'no nizkoj i ochen' nizkoj massoj tela. *Medicinskij al'manah*. 2017;49(4):46–53. (In Russ).



35. Metody sanitarno-bakteriologicheskikh issledovaniy ob'ektov okruzhayushchej sredy, vozduha i kontrolya steril'nosti v lechebnykh organizatsiyah: Metodicheskie ukazaniya. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2011. 12 s. (In Russ).

36. Karpov IA, Kachanko EF. Stafilokokkovaya infekciya: klinicheskie aspekty i perspektivy terapii. *Medicinskie novosti*. 2005;(9):53–6. (In Russ).

37. Pinheiro L, Brito CI, Pereira VC, et al. Reduced susceptibility to vancomycin and biofilm formation in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolated from blood cultures. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2014;109(7):871–8. doi: 10.1590/0074-0276140120

38. Kozlova NS, Barantsevich NE, Ivanova LV, et al. Susceptibility to antibiotics in nosocomial *Staphylococci* from multidisciplinary hospital. *Problems in medical mycology*. 2015;17(4):58–62. (In Russ).

39. Maslov YuN, Galyamova LA, Perova AV, i dr. Ranevaya mikroflora stomatologicheskogo stacionara: analiz struktury i ustojchivosti k antimikrobnym preparatam // Problemy mediciny v sovremennykh usloviyakh. Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Kazan'; 2014. S. 168–70. (In Russ).

40. Pokrovskij VI, Akimkin VG, Briko NI i dr. Nacional'naya koncepciya profilaktiki infekcij, svyazannykh s okazaniem medicinskoj pomoshchi, i informacionnyj material po ee polozheniyam. Nizhnij Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2012. (In Russ).

41. Skachkova TS, Zamyatin MN, Orlova OA, et al. Monitoring Methicillin-Resistant *Staphylococcus* Strains in the Moscow Medical and Surgical Center using Molecular-Biological Methods. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1):44–50. (In Russ). DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-44-50.

**Поступила в редакцию / Received** 19.07.2023

**Принята к публикации / Accepted** 31.08.2023

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

#### Вклад авторов.

Каждый из соавторов внес свой вклад на всех этапах создания статьи и готов принять на себя ответственность за ее содержание.

#### Authors' contributions.

Each of the co-authors has contributed to all important articles and is ready to take responsibility for its content.

#### Сведения об авторах / Information about authors

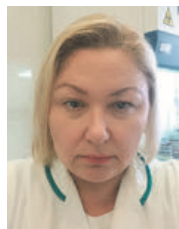


**Юрий Николаевич Маслов** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

**Yuri N. Maslov** – MD PhD, Professor of the Department of Microbiology and Virology of the EA Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

**E-mail:** maslov\_1@mail.ru. **SPIN РИНЦ:** 3728-5598

**ORCID:** 0000-0003-0391-7335



**Любовь Александровна Галямова** – врач-бактериолог бактериологического отделения клинического многопрофильного медицинского центра (КММЦ) ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

**Lyubov A. Galyamova** – doctor-bacteriologist of the bacteriological department of the clinical multidisciplinary medical center (CMMC) of the EA Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

**E-mail:** lyubov.gl@mail.ru.



**Антон Юрьевич Пономарев** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава, Пермь, Россия.

**Anton Yu. Ponomarev** – MD PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery of the EA Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

**E-mail:** ukmz69@mail.ru.