

МИКРОБИОЛОГИЯ

© ШИПИЦЫНА И.В., ОСИПОВА Е.В., 2022

Шипицына И.В., Осипова Е.В.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВЕДУЩИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ, 640014, Курган, Россия

Антибиотикотерапия является неотъемлемой частью в системе мер по обеспечению эффективного лечения хронического остеомиелита. В связи с этим, ежегодный мониторинг спектра ведущих возбудителей и их антибиотикорезистентности является актуальной задачей.

Цель работы: выявить изменения в структуре ведущих возбудителей хронического остеомиелита и их резистентности к антибактериальным препаратам за трехлетний период.

*Проанализировано 6706 образцов клинического материала (мазки из ран, свищей, биоптаты костной и мягкой тканей) от пациентов с хроническим остеомиелитом в период с 2019-2021 гг. Идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе. Лидеры по частоте встречаемости при хроническом остеомиелите – штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis* и *P. aeruginosa*. Бактерии *S. aureus* и *S. epidermidis* обладали умеренной резистентностью к антибиотикам. Количество MRSA не превышало 14,8%. Количество MRSE колебалось в пределах 55,9% – 63,3%. Наиболее эффективным антибиотиком в отношении бактерий *P. aeruginosa* был полимиксин, количество устойчивых штаммов к другим тестируемым препаратам в период с 2019 – 2021 гг. превышало 53%. Бактерии *K. pneumoniae*, несмотря на небольшой процент встречаемости, характеризовались высокой устойчивостью к тестируемым антибактериальным препаратам. Не эффективными антибиотиками были пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны. Значительно увеличилось число устойчивых к карбапенемам штаммов. Наибольшую активность в отношении других энтеробактерий проявляли карбапенемы и аминогликозиды, наименее активные – пенициллины и фторхинолоны.*

*В спектре возбудителей хронического остеомиелита в период с 2019 – 2021 гг. увеличились доли изолятов *S. aureus*, *S. epidermidis*, включая MRSE, и штаммов *K. pneumoniae*. Среди грамотрицательных бактерий отмечается рост устойчивых штаммов к большинству из тестируемых препаратов. В то же время отмечено относительное снижение резистентности энтеробактерий к амикацину.*

Ключевые слова: резистентность; хронический остеомиелит; антибиотики.

Для цитирования: Шипицына И.В., Осипова Е.В. Резистентность ведущих возбудителей хронического остеомиелита. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (12): 723-728. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-12-723-728>

Для корреспонденции: Шипицына Ирина Владимировна, канд. биол. наук, науч. сотр. отдела доклинических и лабораторных исследований; e-mail: ivschimik@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 01.11.2022

Принята к печати 10.11.2022

Опубликовано 00.12.2022

Shipitsyna I. V., Osipova E. V.

RESISTANCE OF THE LEADING PATHOGENS OF CHRONIC OSTEOMYELITIS

Federal State Budgetary Institution Russian Ilizarov Scientific Centre "Restorative Traumatology and Orthopaedics" of the RF Ministry of Health, 640014, Kurgan, Russia

Antibiotic therapy is an integral part of the system of measures to ensure effective treatment of chronic osteomyelitis. In this regard, the annual monitoring of the spectrum of leading pathogens and their antibiotic resistance is an urgent task.

Objective: to identify changes in the structure of the leading pathogens of chronic osteomyelitis and their resistance to antibacterial drugs over a three-year period.

We analyzed 6706 samples of clinical material (smears from wounds, fistulas, bone and soft tissue biopsies) from patients with chronic osteomyelitis in the period from 2019-2021.

*Identification of microorganisms and determination of sensitivity to antibacterial drugs was carried out on an automatic bacteriological analyzer. The leaders in the frequency of occurrence in chronic osteomyelitis are strains of *S. aureus* and *S. epidermidis* and *P. aeruginosa*. The bacteria *S. aureus* and *S. epidermidis* were moderately resistant to antibiotics. The number of MRSA did not exceed 14.8%. The number of MRSE fluctuated between 55.9% – 63.3%. The most effective antibiotic against *P. aeruginosa* bacteria was polymyxin, the number of resistant strains to other tested drugs in the period from 2019-2021 exceeded 53%. Bacteria *K. pneumoniae*, despite a small percentage of occurrence, were characterized by high resistance to the tested antibacterial drugs. Ineffective antibiotics were penicillins, cephalosporins, fluoroquinolones. The number of carbapenem-resistant strains has increased significantly. Carbapenems and aminoglycosides were the most active against other enterobacteria, penicillins and fluoroquinolones were the least active.*

*In the spectrum of pathogens of chronic osteomyelitis in the period from 2019 – 2021 the proportions of isolates of *S. aureus*, *S. epidermidis*, including MRSE, and strains of *K. pneumoniae* increased. Among gram-negative bacteria, there is an increase in*

resistant strains to most of the tested drugs. At the same time, a relative decrease in the resistance of enterobacteria to amikacin was noted.

Key words: *resistance; chronic osteomyelitis; antibiotics.*

For citation: Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Resistance to pathogens of chronic osteomyelitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (12): 723-728 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-12-723-728>

For correspondence: *Shipitsyna I.V.*, Ph.D., researcher of the department of preclinical and laboratory studies; e-mail: IVSchmik@mail.ru

Information about authors:

Shipitsyna I.V., <https://orcid.org/0000-0003-2012-3115>;
Osipova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-2408-4352>.

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

Acknowledgment. *The study had no sponsorship.*

Received 01.11.2022

Accepted 10.11.2022

Published 00.12.2022

Введение. Хронический остеомиелит представляет собой воспалительный процесс с чередованием фаз ремиссии и обострения, поражающий костный мозг, надкостницу, компактное и губчатое вещество [1-3]. Длительно существующее воспаление оказывает разрушительное воздействие и на другие органы [1-3]. Преимущественно, из очага воспаления при микробиологическом исследовании выделяется грамположительная микрофлора, в частности, золотистый и эпидермальный стафилококк [1-6]. Однако, по мере хронизации процесса грамположительная микрофлора может постепенно замещаться грамотрицательной, либо дополнять ее, образуя микробные ассоциации [2-9]. Также бактерии могут формировать биопленки, обеспечивающие микроорганизмам физиологическую и функциональную стабильность, что приводит к неэффективности проводимой антибактериальной терапии [5, 6, 10-13].

Поскольку антибиотикотерапия является неотъемлемой частью в системе мер по обеспечению эффективного лечения хронического остеомиелита, важно своевременно выявлять те препараты, которые утратили свою эффективность. В связи с этим, ежегодный мониторинг спектра ведущих возбудителей и их антибиотикорезистентности является актуальной задачей.

Цель работы: выявить изменения в структуре ведущих возбудителей хронического остеомиелита и их резистентности к антибактериальным препаратам за трехлетний период.

Материал и методы. Проанализировано 6706 образцов клинического материала (мазки из ран, свищей, биоптаты костной и мягкой тканей) от пациентов с хроническим остеомиелитом, находившихся на лечении в гнойном центре ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России в период с 2019-2021 гг.

Исследование материала проводили стандартными микробиологическими методами. Идентифицировали микроорганизмы и определяли их чувствительность к антибактериальным препаратам с помощью автоматического бактериологического анализатора MicroScan WalkAway Plus System («Siemens», США) с исполь-

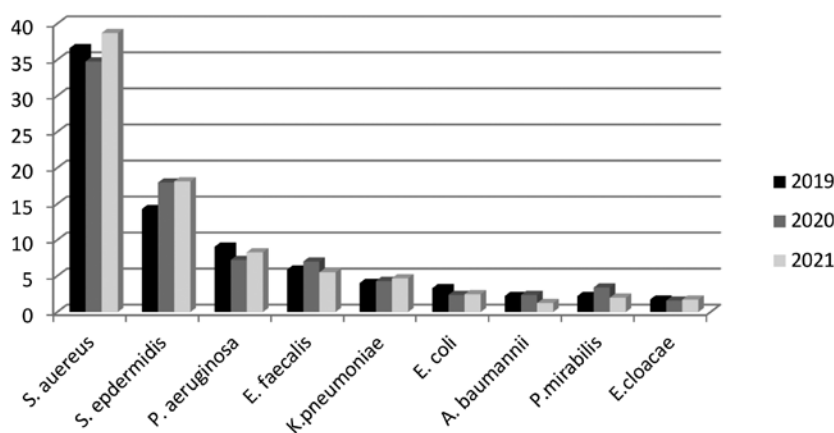
зованием грамположительных и грамотрицательных 96-луночных панелей с субстратами для идентификации и антибиотиками – Pos Breakpoint Combo (PBPC 20) и Neg Breakpoint Combo 44 (NBC 44). Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы: *Staphylococcus aureus* ATCC 26213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Enterococcus faecalis* 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700602, *Enterobacter cloacae* ATCC 23355, *Proteus mirabilis* ATCC 29906, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Gnumeric 1.12.17.

Клиническое исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации, с разрешения комитета по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова».

Результаты. При хроническом остеомиелите из ран и свищей пациентов чаще всего высевалась грамположительная микрофлора, в частности, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*. Среди грамотрицательных микроорганизмов преобладали бактерии *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*.

В период с 2019-2021 гг. в этиологической структуре хронического остеомиелита изменения наблюдались как со стороны грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры. Постепенно увеличивалось число выделений штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis* и *K. pneumoniae* и наблюдали относительное снижение количества изолятов *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *E. coli*, *A. baumannii*. (см. рисунок).

Количество устойчивых к ванкомицину штаммов *S. aureus* в течение 3-х лет не превышало 3%. Число метициллин-резистентных штаммов в 2020 г. увеличилось на 4,6% по сравнению с 2019 г., а в 2021 г. процент выделений *MRSA* был сопоставим с 2019 г. и составлял 10,7%. В 2021 г. по сравнению с 2019 г. наблюдали относительное снижение устойчивых штаммов к гентамицину, ципрофлоксацину, линезолиду, тетрациклину, фузидину, триметоприм/сульфаметазону и хлорамфениколу (табл. 1.).



Изменения в структуре возбудителей хронического остеомиелита в период с 2019-2021 гг.

Таблица 1
 Резистентность бактерий *S. aureus*

Антибиотик, мкг/мл	Количество устойчивых штаммов <i>S. aureus</i> , %/абс.		
	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Гентамицин, 10	11,3/1093	14,1/731	7,8/1132
Ванкомицин, 30	0,5/400	2,9/67	0,6/159
Клиндамицин, 2	15,3/1095	13,8/690	16,1/1076
Эритромицин, 15	17,0/1082	17,5/690	16,3/1132
Ципрофлоксацин, 5	18,8/1189	18,5/731	10,7/1133
Цефокситин, 30	10,2/697	14,8/664	10,7/1029
Линезолид, 10	0,8/594	0,8/393	0,2/833
Тетрациклин, 30	15,4/709	14,0/437	10,9/853
Фузидин, 10	0,7/282	1,0/300	0,2/688
Рифампицин, 5	9,0/589	1,97/254	2,4/423
Триметаприм/сульфаметоксазон, 1,25/23,75	1,8/397	2,9/267	0,6/159
Хлорамфеникол, 30	25,5/701	22,3/377	16,0/685

Таблица 2
 Резистентность бактерий *S. epidermidis*

Антибиотик, мкг/мл	Количество устойчивых штаммов <i>S. epidermidis</i> , %/абс.		
	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Гентамицин, 10	44,0/325	39,2/255	35,0/294
Ванкомицин, 30	0/158	0/42	1,28/78
Клиндамицин, 2	24,2/327	21,0/243	31,6/374
Эритромицин, 15	55,5/321	52,5/244	60,9/394
Ципрофлоксацин, 5	48,7/267	48,6/255	41,1/394
Цефокситин, 30	63,3/169	55,9/213	61,4/339
Линезолид, 10	0,9/226	0/197	0,9/352
Тетрациклин, 30	25,6/270	28,4/208	25,6/695
Фузидин, 10	7,2/97	3,8/132	10,8/269
Рифампицин, 5	11,1/198	9,0/111	9,7/185
Триметаприм/сульфаметоксазон, 1,25/23,75	36,4/77	31,7/41	30,6/157
Хлорамфеникол, 30	44,8/270	37,7/191	38,6/290

Ванкомицин-резистентные штаммы *S. epidermidis* в 2019 и 2020 гг. не встречались. Количество MRSE в течение трехлетнего периода оставалось в пределах 55,9-63,3%. На 5,4% и 6,6% в 2021г. увеличилось число устойчивых к эритромицину и клиндамицину штаммов соответственно, по сравнению с 2019 г. Наблюдали снижение устойчивых к гентамицину, ципрофлоксацину, триметаприм/сульфаметоксазону штаммов *S. epidermidis* (табл. 2.).

Наибольшую активность в отношении бактерий *E. faecalis* проявляли линезолид (устойчивых к данному препарату штаммов не встречалось) и ампициллин (количество устойчивых штаммов умеренно снижалось в течение 2019-2021 гг.). Наименее активными препаратами были ципрофлоксацин, норфлоксацин и гентамицин (табл. 3.).

Среди грамотрицательных микроорганизмов на первом месте по частоте встречаемости при хроническом остеомиелите бактерии *P. aeruginosa*. В период с 2019-2021 гг. наблюдали умеренное нарастание устойчивых штаммов ко всем исследуемым антибиотикам. Так, например, в 2019–2020 гг. амикацин был эффективен в отношении 65,6% и 63,2% изолятов соответственно, тогда как в 2021 г. – лишь в отношении 47,9% штаммов. Наиболее эффективным препаратом был полимиксин: в 2019 и 2020 гг. устойчивых штаммов не обнаружено, в 2021 г. – 3,6% устойчивых изолятов *P. aeruginosa* (табл. 4.).

На втором месте по частоте встречаемости среди грамотрицательных микроорганизмов при хроническом остеомиелите – *K. pneumoniae*. Выраженной эффективностью в отношении данных бактерий обладали амикацин и гентамицин. При этом, количество устойчивых к гентамицину штаммов в период с 2019–2021 гг. снижалось, а к амикацину, наоборот, повышалось. Меропенем в 2019 – 2020 гг. был эффективен в отношении 54,9% и 53,6% соответственно, в 2020 г. – в отношении 34,7% изолятов *K. pneumoniae*. Большинство исследуемых штаммов *K. pneumoniae* были не чувствительны к ампициллину, амоксиклаву, цефотаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину, пиперациллин/тазобактаму, цефепиму и левофлоксацину (табл. 5.).

MICROBIOLOGY

Бактерии *E. coli* были на шестом месте по частоте выделений из клинических образцов среди всех возбудителей хронического остеомиелита. Штаммы *E. coli* обладали умеренной резистентностью по отношению к тестируемым антибактериальным препаратам. Наименее эффективными были ампициллин

и ампициллин/сульбактам. Наиболее активные препараты – меропенем (число устойчивых штаммов в течение трехлетнего периода не превышало 5,8%) и амикацин (3,7- 11,8% резистентных штаммов). В период с 2019-2021 гг. прослеживалась тенденция к увеличению устойчивых штаммов к гентамицину, пиперациллин/тазобактаму и амикацину (табл. 6.).

Среди других возбудителей хронического остеомиелита встречались бактерии *A. baumannii*, частота встречаемости которых снизилась по сравнению с 2019 г. и 2020 г. в 1,8-2,0 раза. В 2021 г. эффективными препаратами против данного возбудителя были имипенем и меропенем (33,3% и 47,1% устойчивых штаммов соответственно) и полимиксин (20,0% устойчивых штаммов). Неэффективными препаратами – пиперациллин/тазобактам и цефтазидим (91,7% и 82,4 % устойчивых штаммов соответственно за 2021 г.). В период с 2019 – 2021 гг. число устойчивых изолятов *A. baumannii* к гентамицину и амикацину изменялось незначительно, и сохранялось на уровне 45,5% – 52,9%. Ципрофлоксацин в 2019 г. был эффективен лишь в отношении 12,5% изолятов, в 2021 г. – в отношении 41,2%.

В структуре возбудителей хронического остеомиелита с частотой встречаемости в 1,58 – 3,6% – энтеробактерии *E. cloacae* и *P. mirabilis*. В отношении бактерий *E. cloacae* за исследуемый период не эффективными препаратами были ампициллин и амоксициллин/клавуланат (100% устойчивых штаммов). Выраженной активностью в отношении данных бактерий обладали меропенем и амикацин (2,4% и 13,3% устойчивых штаммов). Умеренно растущую резистентность наблюдали по отношению к ципрофлоксацину, пиперациллин/тазобактаму, левофлоксацину и амикацину. В 2019 г. количество устойчивых штаммов *E. cloacae* к ципрофлоксацину было в пределах 36,6%, к 2021 г. их число увеличилось до 56,1%. Количество резистентных бактерий к пиперациллин/тазобактаму увеличилось с 16,2% в 2019 г. до 42,5

Таблица 3

Резистентность бактерий *E. faecalis*

Антибиотик, мкг	Количество устойчивых штаммов <i>E. faecalis</i> , %/абс.		
	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Ампициллин, 2	23,1/147	20,0/95	19,0/116
Норфлоксацин, 5	62,5/72	40,0/70	56,8/88
Ципрофлоксацин, 5	64,4/45	45,5/22	65,5/29
Линезолид, 10	0/119	0/94	0/116
Гентамицин, 30	52,5/99	26,0/73	54,2/83
Стрептомицин, 300	48,1/104	24,0/75	47,7/88

Таблица 4

Резистентность бактерий *P. aeruginosa*

Антибиотик, мкг	Количество устойчивых штаммов <i>P. aeruginosa</i> , %/абс.		
	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Цефепим, 30	59,2/277	59,9/152	63,1/233
Имипенем, 10	47,3/277	44,4/151	55,2/231
Меропенем, 10	46,2/279	40,1/152	53,0/234
Ципрофлоксацин, 5	52,8/255	46,4/91	64,5/81
Амикацин, 30	34,4/276	36,8/152	52,1/234
Гентамицин, 10	42,6/277	51,0/153	60,1/233
Цефтазидим, 10	54,2/271	55,0/149	64,5/231
Ампициллин/сульбактам, 10/10	56,9/41	56,0/42	66,7/93
Пиперациллин/тазобактам, 30/6	38,9/146	46,0/113	56,1/139
Полмиксин, 300	0/138	0/76	3,6/107

Таблица 5

Резистентность бактерий *K. pneumoniae*

Антибиотик, мкг	Количество устойчивых штаммов <i>K. pneumoniae</i> , %/абс.		
	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Ампициллин, 10	100/127	100/97	100/166
Амоксициллин/клавуланат, 20/10	88,0/117	85,3/75	94,8/97
Цефотаксим, 5	88,0/80	89,9/69	95,2/145
Цефтазидим, 10	88,5/87	89,9/69	95,2/146
Меропенем, 10	45,1/135	46,4/97	65,3/83
Ципрофлоксацин, 5	93,2/132	89,6/96	93,4/167
Гентамицин, 10	65,4/133	63,9/97	45,5/165
Ампициллин/сульбактам, 10/10	95,5/111	93,3/75	93,9/98
Пиперациллин/тазобактам, 30/6	96,0/99	96,8/62	90,1/152
Цефепим, 30	91,6/131	92,5/93	90,5/157
Левофлоксацин, 5	88,6/131	84,6/91	94,9/157
Амикацин, 30	35,0/117	21,3/75	42,9/98

Таблица 6

Резистентность бактерий *E. coli*

Антибиотик, мкг	Количество устойчивых штаммов <i>E. coli</i> , %/абс.		
	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Ампициллин, 10	88,5/61	88,9/36	77,6/49
Амоксициллин/клавуланат, 20/10	45,6/57	28,5/28	38,2/34
Цефотаксим, 5	30,8/39	50,0/18	46,2/39
Цефтазидим, 10	30,2/43	45,5/22	42,5/40
Меропенем, 10	5,8/69	5,6/36	2,0/49
Ципрофлоксацин, 5	54,6/66	55,6/36	49,0/49
Гентамицин, 10	29,9/67	22,2/36	36,7/49
Ампициллин/сульбактам, 10/10	84,4/53	77,2/27	70,6/34
Пиперациллин/тазобактам, 30/6	13,1/61	9,4/34	22,7/44
Цефепим, 30	55,2/67	63,6/33	57,5/47
Левофлоксацин, 5	56,1/66	51,5/33	40,4/41
Амикацин, 30	5,3/57	3,7/27	11,8/34

% в 2021 году. Число устойчивых к левофлоксацину штаммов в 2019 г. было лишь 7,3%, а в 2021 г. – 43,9%. Амикацин был эффективен в отношении 100% штаммов *E. cloacae* в 2019-2020 гг., в 2021 г. – 13,3% резистентных штаммов.

В отношении бактерий *P. mirabilis* наиболее эффективными были меропенем (7,6% в 2019 г. и 4,2% в 2021 г. устойчивых штаммов) и пиперациллин/тазобактам (16,4% устойчивых штаммов в 2019 г., и 4,34% – в 2021 г.). Наименее активные препараты – ципрофлоксацин, ампициллин, ампициллин/сульбактам, гентамицин (число устойчивых изолятов на протяжении трех лет было выше 58%). Умеренно растущую резистентность наблюдали к амикацину. В 2019 г. число устойчивых изолятов составляло 29,4%, в 2020 г. – 33,3%, а в 2021 г. – 41,4%. К амоксициллин/клавуланату в течение трехлетнего периода число устойчивых изолятов было в пределах 44,8% – 51,0%. К цефтазидиму и цефотаксиму в 2019 – 2020 гг. устойчивы 53,3% – 56,7% изолятов *P. mirabilis*, а в 2021 г. 25% – 29%. Цефепим был активен в отношении 30,8 – 33,3% изолятов в 2019–2020 гг., в 2021 г. чувствительными к препарату были 60,4% штаммов. Левофлоксацин был активен лишь в отношении 28,6% – 30,5% в период с 2019–2020 гг., в 2021 г. 56,2% изолятов были чувствительны к действию препарата.

Обсуждение. В период с 2017 по 2019 год лидерами по частоте встречаемости при хроническом остеомиелите были штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis*. Золотистый стафилококк характеризовался хорошей чувствительностью ко всем антибактериальным препаратам. Количество MRSA не превышало 14,8%. Эпидермальный стафилококк обладал умеренной резистентностью к антибактериальным препаратам. Количество MRSE колебалось в пределах 55,9% – 63,3%.

На третьем месте по частоте встречаемости штаммы были *P. aeruginosa*. В период с 2019-2021 гг. наблюдали увеличение резистентности штаммов к антибактериальным препаратам. В 2021 г. число устойчивых к амикацину изолятов в 1,5 раза превышало значения 2019 года. Подобная тенденция прослеживалась и по отношению к пиперациллин/тазобактаму. Процент резистентных к карбапенемам штаммов был выше 53%. Наиболее эффективным препаратом в отношении бактерий *P. aeruginosa* был полимиксин.

В спектре грамотрицательной микрофлоры обращают на себя внимание бактерии *K. pneumoniae*. Число выделений данного возбудителя увеличилось в течение исследуемого периода. Также увеличилась резистентность бактерий к тестируемому антибактериальным препаратам. Не эффективными оказались пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны. Количество устойчивых к карбапенемам штаммов увеличилось в 1,4 раза по сравнению с 2019 годом.

В отношении других энтеробактерий, входящих в число этиологических агентов хронического остеомиелита, наибольшую активность проявляли карбапенемы и аминогликозиды. Наименее активными препаратами были пенициллины и фторхинолоны.

Среди энтеробактерий в течение трехлетнего периода отмечается относительное снижение резистентности к аминогликозидам, в частности, к амикацину, что можно объяснить редким применением этих антибиотиков у данной категории пациентов.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей. Так в работе Р.П. Тереховой и соавт. [5] показано, что в спектре ведущих микроорганизмов при различных формах остеомиелита преимущественными патогенами являются *S. aureus* и *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp. и *P. aeruginosa*. Авторами отмечено умеренное нарастание устойчивости *P. aeruginosa* к карбапенемам и фторхинолонам и снижение количества устойчивых к аминогликозидам штаммов, а также, увеличение доли резистентных штаммов *K. pneumoniae* ко всем тестируемым антибактериальным препаратам. В работе А. Hogan и соавт. [7] приводятся данные относительно спектра возбудителей хронического остеомиелита, среди которых подавляющее большинство – бактерии рода *Staphylococcus*, а среди грамотрицательных микроорганизмов чаще всего встречаются бактерии *Enterobacter* spp. и *P. aeruginosa*.

Преимущественный патоген при хроническом остеомиелите – *S. aureus*. Золотистый стафилококк, благодаря гиперпродукции металлопротеиназ может вызывать апоптическую гибель остеобластов, что приводит к разрушению костной ткани [1]. Грамотрицательные бактерии при остеомиелите встречаются реже, чем грамположительные, однако трудно поддаются лечению в связи с высоким уровнем резистентности к антибактериальным препаратам [8,9,13]. Бактерии *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* являются лидерами среди оппортунистических инфекций в связи с прогрессированием устойчивости к антимикробным препаратам [13-16]. Отмечается высокий процент резистентных к цефалоспорином штаммов среди всех энтеробактерий (более 75%) [15]. По данным мультицентрового исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 2013-2014 гг. была отмечена высокая резистентность бактерий *P. aeruginosa* к цефепиму и цефтазидиму, пиперациллину-тазобактаму, имипенему и меропенему. Наиболее эффективным препаратом в отношении *P. aeruginosa* остается полимиксин [14].

Закключение. Согласно проведенному исследованию, в спектре возбудителей хронического остеомиелита в период с 2019 – 2021 гг. увеличились доли изолятов *S. aureus*, *S. epidermidis*, включая MRSE, и штаммов *K. pneumoniae*.

Среди грамотрицательных бактерий в течение трехлетнего периода отмечается умеренное возрастание устойчивых штаммов к большинству из тестируемых препаратов. В то же время наблюдается относительное снижение резистентности энтеробактерий к амикацину.

Мониторинг ведущих возбудителей хронического остеомиелита и их чувствительности к антибактериальным препаратам является неотъемлемой задачей для разработки актуальных рекомендаций по антимикробной терапии и сдерживанию роста резистентности бактерий.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3, 7, 11 см. REFERENCES)

2. Ключин Н.М., Науменко З.С., Розова Л.В., Леончук Д.С. Микрофлора хронического остеомиелита плечевой кости. *Гений ортопедии*. 2014; 3: 57-9.
4. Эргашев, В. А. Современный взгляд на микробный пейзаж возбудителей острого и хронического остеомиелита: обзор литературы. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2021; (3): 78-82.
5. Терехова Р. П., Митиш В. А., Пасхалова Ю. С. Возбудители остеомиелита длинных костей и их резистентность и др. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. 2016; 3(2): 24-30. DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30.
6. Бурнашов С. И., Шипицына И. В., Осипова Е. В. Микрофлора операционных ран и свищей у пациентов с хроническим остеомиелитом большеберцовой кости до реконструктивного лечения, при рецидиве инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(10): 627-31. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-10-627-631.
8. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Асташова О.А., Леончук Д.С. Мониторинг ведущих возбудителей остеомиелита и их антибиотикорезистентности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(9): 562-6. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-9-562-566.
9. Золотарев В. А., Кощанова А. А., Лялина Е. И. и др. Основные возбудители хронического остеомиелита и их чувствительность к антибиотикам. *Научная дискуссия: вопросы медицины*. 2016; 11(41): 41-5.
10. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Романова Н.И., Цирульникова О.М. Госпитальная микрофлора и биопленки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14(3): 83-91. 12. Биопленки как фактор патогенности *Staphylococcus aureus*: подходы к терапии. Каюмов А.Р., ред. Казань: Издательство Казанский федеральный университет; 2017.
12. Шипицына И.В., Розова Л.В., Осипова Е.В. Клиническая значимость бактерий *Acinetobacter spp.*, выделенных у больных хроническим остеомиелитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(11): 793-6. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-793-796.
13. Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21(2):160-70. DOI: 10.36488/cm.2019.2.160-170.
14. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С.; исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21(2):147159. DOI: 10.36488/cm.2019.2.147159.
15. Чеботарь И. В., Бочарова Ю. А., Подопрigора И. В., Шагин Д. А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22(1): 4-19. DOI: 10.36488/cm.2020.1.4-19.
- 610-21. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621. (in Russian)
2. Klyushin N.M., Naumenko Z.S., Rozova L.V., Leonchuk D.S. Microflora of chronic osteomyelitis of the humerus. *Genij ortopedii*. 2014; 3:57-9. (in Russian)
3. Eid A.J., Berbari E.F. Osteomyelitis: review of pathophysiology, diagnostic modalities and therapeutic options. *J. Med. Liban*. 2012; 60(1):51-60.
4. Ergashev V.A. A modern view of the microbial landscape of pathogens in acute and chronic osteomyelitis: a review of the literature. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny*. 2021; (3): 78-82. (in Russian)
5. Terekhova R.P., Mitish V. A., Paskhalova Yu.S. Pathogens of osteomyelitis of long bones and their resistance, etc. *Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchonka*. 2016; 3(2): 24-30. DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30. (in Russian)
6. Burnashov S.I., Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Microflora of surgical wounds and fistulas in patients with chronic tibial osteomyelitis before reconstructive treatment, with relapse of infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64(10): 627-31. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-10-627-631. (in Russian)
7. Hogan A., Heppert V.G., Suda A.J. Osteomyelitis. *Arch. Orthop. Trauma Surg*. 2013; 133(9):1183-96. DOI:10.1007/s00402-013-1785-7.
8. Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Astashova O.A., Leonchuk D.S. Monitoring of the leading pathogens of osteomyelitis and their antibiotic resistance. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2020; 65(9): 562-6. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-9-562-566. (in Russian)
9. Zolotarev V.A., Koshanova A. A., Lyalina E.I. et al. The main causative agents of chronic osteomyelitis and their sensitivity to antibiotics. *Nauchnaya diskussiya: voprosy meditsiny*. 2016; 11(41): 41-5. (in Russian)
10. Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Romanova N.I., Tsurulnikova O.M. Hospital microflora and biofilms. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2012; 14(3): 83-91. (in Russian)
11. Jacqueline C., Caillon J. Impact of microbial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J. Antimicrob. Chemother*. 2014; 69(1): i37-40. DOI:10.1093/jac/dku254.
12. Biofilms as a factor in the pathogenicity of *Staphylococcus aureus*: approaches to therapy. Kayumov A.R., ed. Kazan': Izdatel'stvo Kazanskiy federal'nyy universitet; 2017. (in Russian)
13. Shipitsyna I.V., Rozova L.V., Osipova E.V. Clinical significance of *Acinetobacter spp.* isolated from patients with chronic osteomyelitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016; 61(11): 793-6. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-793-796. (in Russian)
14. Eidelstein M.V., Shek E.A., Sukhorukova M.V. et al. Antibiotic resistance, carbapenemase production and genotypes of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in Russian hospitals: results of the multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; 21(2):160-70. DOI: 10.36488/cm.2019.2.160-170. (in Russian)
15. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shajdullina E.R., Azyzov I.S.; «MARATHON» study group. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacterales* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; 21(2):147159. (in Russian)
16. Chebotar' I.V., Bocharova Yu.A., Podoprigora I.V., Shagin D.A. Why *Klebsiella pneumoniae* becomes the leading opportunistic pathogen. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2020; 22(1): 4-19. DOI: 10.36488/cm.2020.1.4-19. (in Russian)

REFERENCES

1. Mironov S.P., Tsiskarashvili A.V., Gorbatiuk D.S. Chronic posttraumatic osteomyelitis as a problem of contemporary traumatology and orthopedics (literature review). *Genij ortopedii*. 2019; 25(4):