

УДК 616.94-022.7

ОСНОВНОЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ ОСТЕОМИЕЛИТА – ЗОЛОТИСТЫЙ СТАФИЛОКОКК И ЕГО ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Плиска Н.Н.

Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Нур-Султан, e-mail: Pliska6363@mail.ru

В связи с применением новых технологий в травматологии и ортопедии во всех странах мира увеличивается количество проведенных операций по их сложности и количеству с применением металлических конструкций, поэтому не уменьшается количество осложнений, таких как остеомиелит и перипротезные инфекции. Этиология остеомиелита Республики Казахстан приведена за два года наблюдения, золотого стафилококка в 2017–2018 гг. в среднем было выделено 47%. Изучив чувствительность золотистого стафилококка, сделали вывод о том, что она сохранена у цефалоспоринов III-IV поколения, фторхинолонов, аминогликозидов, карбапенемов. При выявлении метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) для лечения используются резервные антибиотики, чаще других группа гликопептидов, которые представлены в наших исследованиях ванкомицином. Все вышеупомянутые препараты могут использоваться в качестве эмпирической терапии. Успех лечения этой патологии напрямую зависит от своевременного микробиологического исследования. Сходством с международными литературными данными и проведенными нами исследованиями в Республике Казахстан явилось выделение золотистого стафилококка в 50% случаев, как наиболее частого этиологического фактора. Различие наших исследований выявлено в обнаружении метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка в 15% случаев, что в 3 раза меньше международных данных и более чем в 2 раза российских.

Ключевые слова: этиология остеомиелита, золотистый стафилококк, антибиотикочувствительность золотистого стафилококка

THE MAIN CAUSATIVE AGENT OF OSTEOMYELITIS IS STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND ITS SENSITIVITY

Pliaka N.N.

Research Institute of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, e-mail: Pliska6363@mail.ru

In connection with the use of new technologies in traumatology and orthopedics in all countries of the world, the number of operations performed in terms of their complexity and number with the use of metal structures is increasing, therefore the number of complications such as osteomyelitis and periprosthetic infections does not decrease. The etiology of osteomyelitis of the Republic of Kazakhstan is given for two years of observation, *Staphylococcus aureus* in 2017–2018, on average, 47% were isolated. Having studied the sensitivity of *Staphylococcus aureus*, it was concluded that it is preserved in cephalosporins of the III-IV generation, fluoroquinolones, aminoglycosides, carbapenems. When methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is detected, reserve antibiotics are used for treatment more often than other glycopeptides, which are represented in our studies by vancomycin. All of the above drugs can be used as empirical therapy. The success of the treatment of this pathology directly depends on the timely microbiological examination. The similarity with international literature data and our studies in the Republic of Kazakhstan was the isolation of *Staphylococcus aureus* in 50% of cases, as the most frequent etiological factor. The difference between our studies was revealed in the detection of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* in 15% of cases, which is 3 times less than international data and more than 2 times less Russian.

Keywords: etiology of osteomyelitis, *Staphylococcus aureus*, antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus*

Инновационные технологии, применяемые в медицинской практике при лечении травм опорно-двигательного аппарата, в частности при переломах длинных костей, привели к появлению новых различных методов оперативного лечения. С каждым годом повышается количество хирургической помощи при получении пациентами различных переломов. Надежная стабилизация, ранняя активация и укорочение сроков нетрудоспособности сегодня возможны только с использованием металлоконструкций, которые повышают риск инфекционных осложнений. Частота последних достигла 5,9–13,6%, что является основной и наиболее затрат-

ной медицинской проблемой с социально значимыми потерями и возникновением инвалидизации. Генерализация остеомиелитной инфекции может привести к сепсису и летальному исходу [1–3]. Стоимость лечения пациента с остеомиелитом в Великобритании составляет 30 до 50 тысяч долларов [4]. На лечение больных с осложнениями в травматологии и ортопедии, в том числе больных с остеомиелитом, в США в текущем 2020 г. планируется потратить 1,620 млрд долларов [5].

Среди возбудителей остеомиелитов по частоте на первом месте стоят *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки (КНС), главным обра-

зом это *Staphylococcus epidermidis* [6; 7]. В случаях выделения из очага остеомиелита метициллинорезистентных штаммов стафилококков, частота которых в отделениях ОРИТ может достигать 88,9%, возникает проблема подбора антибиотиков [8]. Резистентность к антибактериальным препаратам возникает по разным причинам, в том числе из-за нерационального назначения препаратов, снижения иммунного ответа макроорганизма [9; 10]. Чаще всего наблюдается нарушение сроков применения, число которых доходит до 35% [11; 12].

Целью данного исследования явилось изучение основного возбудителя остеомиелита и его чувствительности к некоторым группам антимикробных препаратов в Республике Казахстан.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено с соблюдением этических принципов медицинских исследований согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Объектом исследования послужили мазки из раневого отделяемого, свищевого канала, а также отобранный биоматериал после оперативного вмешательства в случае повторной ревизии сустава или его замены. Исследовались все пациенты, поступившие с хроническим остеомиелитом в РГП «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» г. Нур-Султан за период 2017–2018 гг., которые обращались из всех регионов Казахстана.

Биоматериал исследовался общепринятыми методами, обязательно его подвергали количественному бактериологическому исследованию. Бактериологическое исследование проводили согласно протоколу исследования (окраска мазков по Граму, посев на твердые пластинчатые среды с дальнейшей идентификацией выделенных микроорганизмов проводили классическим бактериологическим методом по изучению морфологических, культуральных и биохимических свойств. Антибиотико-чувствительность выделенных штаммов определяли методом стандартных дисков в соответствии с клиническими рекомендациями [13]. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное нами в течение данного времени исследование этиологии инфекций остеомиелитов после оказания травматологической и ортопедической помощи пациентам показало следующее. В 2017 г. проведено 966 исследований биоматериала

с данной нозологической формой, из них отрицательных результатов получено 13, что составляет 1,3%. В 2018 г. проведено 967 исследований, выявлено 310 (32%) отрицательных результатов. В 2017 г. стафилококков выделено – 722 (75,7%), в 2018 г. – 464 (70,6%) от общего количества всей идентифицированной микрофлоры. За два исследуемых года в раневом отделяемом был выделен 21 вид микроорганизмов, однако ведущую роль в послеоперационных осложнениях играли 4 основных вида: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, что представлено в табл. 1.

За два исследуемых года из раневого отделяемого пациентов, страдающих остеомиелитом, наиболее часто высевался стафилококк (в 77,88% посевов), из которых лидирующее место занимает *Staphylococcus aureus* (табл. 1). Выделение этого возбудителя из раневого отделяемого пациентов в 2017 г. составило 44,7%, в 2018 г. – 50,5%. Наши исследования подтвердили ведущее значение золотистого стафилококка в этиологии возникновения хронических остеомиелитов у взрослых.

Анализ чувствительности основных антибиотиков, которые были использованы в работе лаборатории, показал высокий уровень чувствительности *Staphylococcus aureus* к большинству антимикробных препаратов. Самая низкая чувствительность установлена к группе пенициллинов, так, чувствительность к амоксиклаву выявлена у только 31,9% штаммов в 2017 г. и у 28% в 2018 г. К оксациллину наблюдали значительно большую чувствительность: 81% – в 2017 г. и 79% – в 2018 г. Вместе с тем чувствительность к амоксиклаву и оксациллину за исследуемый период незначительно снизилась (на 3,9% и 2% соответственно) (табл. 2).

К группе цефалоспоринов в наших исследованиях проявилась более высокая чувствительность, чем к первой группе антибиотиков (пенициллины). Так, к цефазолину (I поколение) в 2017 г. были чувствительны 85,3% штаммов и в 2018 г. – 83,4%. К цефтриаксону (III поколение) чувствительность в 2017 г. проявили 92,3% штаммов и 91,1% соответственно в 2018 г. В этой группе антибиотиков самая высокая чувствительность проявилась к цефепиму (IV поколение цефалоспоринов): 98% – в 2017 г. и 97,5% – в 2018 г. В данной группе антибиотиков также прослеживается незначительное динамичное снижение чувствительности (цефазолин на 1,9%, цефтриаксон на 1,2% и цефепим на 0,5%) в среднем на 1,2% в год.

Таблица 1

Основные возбудители остеомиелита за 2017–2018 гг.

Наименование микроорганизмов	2017 г.		2018 г.		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	426	44,7	332	50,5	758	47,08
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	286	30,01	129	19,6	415	27,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	90	9,4	82	12,5	172	10,7
<i>Escherichia coli</i>	42	4,4	37	5,6	79	4,9
Др. микроорганизмы	109	11,49	77	11,8	186	9,52
Итого	953		657		1610	

Таблица 2

Антибиотикочувствительность *Staphylococcus aureus* за 2017–2018 гг.

Микроорганизмы	Годы				ИТОГО	
	2017		2018			
	абс.	%M ± m	абс.	%M ± m	абс.	%M ± m
Оксациллин	200	81 ± 2,2	200	79 ± 2,2	400	80 ± 1,6
Амоксиклав	47	31,9 ± 2,7	100	28 ± 2,5	147	29,9 ± 1,8
Ванкомицин	100	100 ± 0	300	100 ± 0	400	100 ± 0
Цефазолин	292	85,3 ± 1,3	325	83,4 ± 2,06	617	84,4 ± 1,46
Цефтриаксон	292	92,3 ± 1,5	325	91,1 ± 1,5	617	91,7 ± 1,1
Цефепим	100	98 ± 0,8	200	97,5 ± 0,8	300	97,75 ± 0,59
Ципрофлоксацин	200	86 ± 2,03	300	83 ± 2,08	500	84,5 ± 0,8
Левифлоксацин	200	96 ± 1,1	300	95 ± 1,2	500	95,5 ± 0,8
Гентамицин	200	90 ± 1,7	325	89,5 ± 1,7	525	89,75 ± 1,2
Амикацин	200	96 ± 1,1	200	95,5 ± 1,1	400	95,5 ± 0,8
Имипенем	100	100 ± 0	200	99 ± 0,55	300	99,5 ± 0,28
Всего	292		325		617	

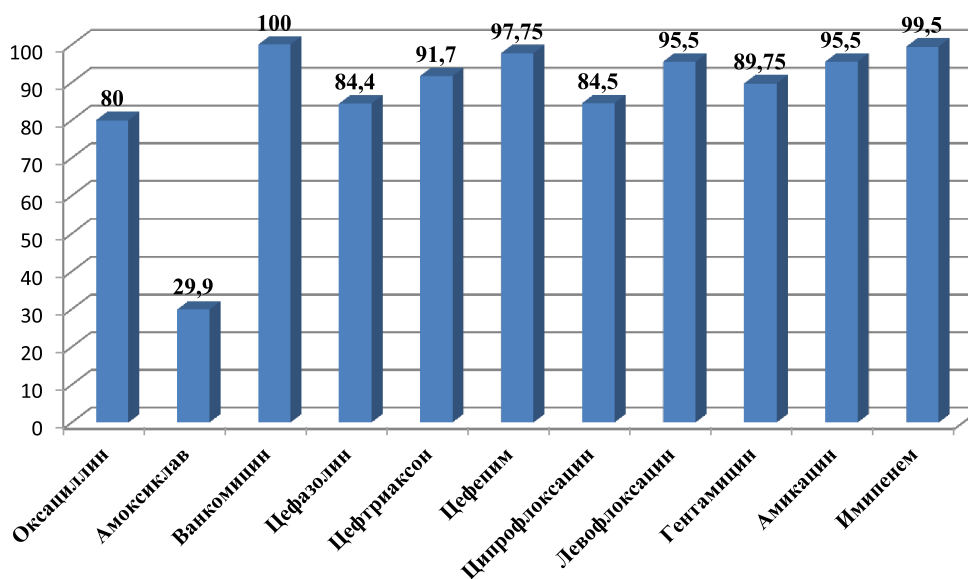
В группе фторхинолонов чувствительность была изучена к двум препаратам: ципрофлоксацин и левофлоксацин. В 2017 г. чувствительность к ципрофлоксацину была у 86% штаммов, и в 2018 г. она снизилась до 83%. Значительно лучшая чувствительность проявилась к левофлоксацину: 96% – 2017 г., 95% – 2018 г. Прослеживается снижение чувствительности и к данной группе антибактериальных препаратов (к ципрофлоксацину на 3% и к левофлоксацину на 1%) в среднем на 2%.

Следующая группа антибиотиков, к которым была изучена чувствительность золотистого стафилококка – это аминогликозиды. Она изучалась на двух его представителей: гентамицин и амикацин. К гентамицину проявилась чувствительность в 90% случаев в 2017 г. и 89,5% – в 2018 г. К амикацину в 2017 г. имели чувствительность 96% штаммов, а в 2018 г. *Staphylococcus aureus* был чувствителен в 95,5%. В данной группе препаратов имеет место одинаковое снижение чувствительности за 2 исследуемых года на 0,5%.

Карбапенемы представлены одним видом антибиотика – имипенемом, к которому в 2017 г. была 100% чувствительность золотистого стафилококка, и она снизилась в 2018 г. на 1% и достигла 99%.

Стабильно высокой и неизменной 100% чувствительность *Staphylococcus aureus* была в течение двух лет в группе трициклических гликопептидов, которая представлена одним представителем – ванкомицином, что доказывает его редкое, т.е. резервное применение в случаях выявления MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – метициллин-устойчивый золотистый стафилококк).

Таким образом, прослеживая динамику чувствительности золотистого стафилококка, выделенного у больных с хроническим остеомиелитом, за 2017–2018 гг., можно предположить, что эмпирическое лечение цефалоспорины возможно, за исключением препаратов I поколения, предпочтительны цефалоспорины III и IV поколений, к которым стабильно сохраняется высокая чувствительность.



Средние значения антибиотикограммы к *Staphylococcus aureus* за 2017–2018 гг.

К группе фторхинолонов имеется переменная чувствительность, что касается ципрофлоксацина (чувствительны 84,5% штаммов), то его можно использовать только после получения результата бактериологического исследования при его чувствительности к данному препарату, в качестве эмпирической терапии может быть использован левофлоксацин, к которому сохраняется стабильно высокая чувствительность – 95,5%.

К аминогликозидам (гентамицин и амикацин) сохранилась стабильно высокая чувствительность в течение двух исследуемых лет, что доказывает их возможность применения в эмпирической терапии.

Выводы

Штаммы были восприимчивы ко всем антибиотикам в соответствии с руководящими принципами тестирования чувствительности (EUCAST 2014), кроме пенициллинов.

Выделенные микроорганизмы, генетически относящиеся к виду *Staphylococcus aureus*, в наших исследованиях проявили высокую чувствительность к имипенему (95–100%), аминогликозидам (гентамицин и амикацин 89,75–95,5%), фторхинолонам (ципрофлоксацину и левофлоксацину (86–95,5%).

Группа трициклических гликопептидов, которая представлена ванкомицином, может использоваться в качестве резервного применения в случаях выявления MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – метициллин-устойчивый золотистый стафилококк).

Цефалоспорины III–IV поколения используем для лечения, их показатели 91,7–97,75%, чего нельзя сказать про цефалоспорины I поколения, их использование целесообразно после бактериологического исследования.

Из всех исследуемых антибактериальных препаратов самой низкой эффективностью в отношении *Staphylococcus aureus* обладали пенициллины: амоксицилин (чувствительны 29,9% штаммов) и оксациллин (чувствительны 80% штаммов).

Сходством с международными литературными данными и проведенными нами исследованиями в Республике Казахстан явилось выделение золотистого стафилококка в 50% случаев, как наиболее частого этиологического фактора. Различие наших исследований выявлено в обнаружении метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка в 15% случаев, что в 3 раза меньше международных данных и более чем в 2 раза – российских.

Список литературы

1. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. 2016. № 1. С. 33–45.
2. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н. Ортопедическая имплант-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии // Травматология и ортопедия России. 2013. № 4. С. 5–15.
3. Corvec S., Portillo M.E., Pasticci B.M., Borens O., Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. Int. J. Artif Organs. 2012. Vol. 35. № 10. P. 923–934.

4. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Тотьев З.А., Лю Б., Билык С.С. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. 2014. № 2. С. 5–13.
5. Alsaba F. Raja, Furqan Ali, Inshad Ali Khan, Abdul Sami Shawl, Daljit Singh Arora, Bhahwal Ali Shah, Subhash Chandra Taneja. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11-keto- β -boswellic acid from *Boswellia serrata*. *BMC Microbiology*. 2011. Vol. 11. P. 1–9. DOI: 10.1186/1471-2180-11-54.
6. Thomas Fintan Moriarty, Sebastian A. J. Zaaf, Henk J. Busscher. Biomaterials-associated infection: a perspective from the clinic In: *Biomaterials Associated Infection: Immunological Aspects and Antimicrobial Strategies*; Moriarty. Springer. London, 2013. P. 3–24.
7. Приказ МЗ СССР 535 от 22.04.1985 г. Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений.
8. Полякова Е.М., Божкова С.А. Сравнительная характеристика фенотипической и генотипической устойчивости к аминогликозидам штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных в травматолого-ортопедическом стационаре // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60. № 11. С. 50–53.
9. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т.14. № 2. С. 118–131.
10. Розова Л.В., Годовых Н.В. Сравнительная характеристика видового состава микроорганизмов при хроническом посттравматическом и гематогенном остеомиелите // Гений Ортопедии. 2014. Т. 2. С. 56–59.
11. Божкова С.А. Профиль резистентности возбудителей как основа выбора эффективного антибиотика при стафилококковых инфекциях протезированных суставов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013. Т. 15. № 2. С. 115–123.
12. Божкова С.А., Разоренов В.Л., Петрова Т.М. Микробиологический мониторинг – основа рациональной стратегии и тактики антибактериальной терапии инфекции костей и протезированных суставов // Тольяттинский медицинский консилиум. 2011. Т. 3–4. С. 33–42.
13. Hauschild T. Aminoglycosides resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from a University Hospital in Bialystok. *Folia Histochem Cytobiol*. 2008. Vol. 46. № 2. P. 225–228. DOI: 10.2478/v10042-008-0034-3.
14. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. М., 2014. 154 с.