DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-9-43-48

РЕЗИСТЕНТОСТЬ *S. epidermidis*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РАН ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ, К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

И. В. Шипицына*, Е. В. Осипова[1]

Проведено ретроспективное исследование чувствительности к антибактериальным препаратам штаммов *S. epidermidis*, выделенных в монокультуре и в составе ассоциаций из очагов инфекции у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями костей и суставов. Показана резистентность исследуемых клинических изолятов *S. epidermidis* к амоксициллину (70,5 ± 5,3 %), цефтриаксону (70,2 ± 6,7 %), ампициллину/сулбактаму (69,3 ± 6,5 %). Обнаружено, что 43,5 % штаммов *S. epidermidis* обладают резистентностью к 6 и более протестированным антибактериальным препаратам. Доля MRSE среди всех штаммов — 51,4 %. Значительную эффективность в отношении штаммов *S. epidermidis* проявляли рифампицин (95,3 ± 2,9 %), тетрациклин (70,1 ± 7,1 %) и клиндамицин (63,6 ± 1,7 %). Устойчивых к тестируемым антимикробным препаратам изолятов *S. epidermidis* было больше среди штаммов, полученных из ассоциации бактерий. Отсутствовала эффективность левофлоксацина в отношении 100 % изолятов *S. epidermidis*, выделенных из ассоциации бактерий, и 40 % бактерий, выделенных в монокультуре при инфекции костей голени. Выявлена высокая эффективность ванкомицина, линезолида и рифампицина в отношении изолятов *S. epidermidis*, в том числе и MRSE, выделенных как в монокультуре, так и из ассоциации бактерий.

Ключевые слова: *S. epidermidis*; резистентность; гнойная инфекция; хронический остеомиелит; перипротезная инфекция.

ВВЕДЕНИЕ

Бактерии рода *Staphylococcus* относят к часто встречающимся возбудителям гнойно-воспалительных и септических заболеваний [5, 7, 8]. В последнее десятилетие наблюдается тенденция к увеличению роли коагулазо-отрицательных стафилококков (КОС) в инфекционной патологии человека, обусловленной колонизацией различных протезов, катетеров, дренажей или диссеминированием возбудителя после хирургических вмешательств [1]. *S. epidermidis* является наиболее часто обнаруживаемым представителем КОС. Обладая слабой вирулентностью, он может колонизировать поверхности ран и вызывать вялотекущие инфекции [3, 5]. Наличие капсульных адгезинов помогает *S. epidermidis* прикрепляться к различным поверхностям, а также к фибрину и фибронектину и формировать биопленку, защищающую стафилококки от действия бактерицидных факторов [5]. Также КОС могут быстро приобретать, модифицировать гены устойчивости и впоследствии передавать их другим видам стафилококков [3]. Все чаще встречаются штаммы бактерии *S. epidermidis*, обладающие приобретенной множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам (АБП) различного механизма действия, среди которых: β-лактамные антибиотики, эритромицин, тетрациклин, хлорамфеникол и др. Особое внимание уделяется метициллин-резистентным стафилококкам, являющихся маркерами устойчивости к большинству β-лактамных антибиотиков. В литературе имеются данные о выделении стафилококков, устойчивых к гликопептидам и оксазолидинонам [4, 15]. Формирование устойчивых к АБП штаммов *S. epidermidis*, а также высокий уровень бессимптомной передачи свидетельствуют о необходимости своевременного выявления резистентных штаммов КОС.

Цель работы — ретроспективное исследование чувствительности к антибактериальным препаратам штаммов *S. epidermidis*, выделенных в монокультуре и в составе ассоциаций из очагов инфекции у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями костей и суставов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изоляты *S. epidermidis*, включенные в исследование, были выделены из ран 136 пациентов с хроническим остеомиелитом ($n = 96$) и перипротезной инфекцией ($n = 40$), пролеченных в гнойном центре ФГБУ “НМИЦ ТО им. акад. Г. А. Илизарова” Минздрава России (г. Курган) в 2022 г. Клинические штаммы ($n = 138$), выделенные из различных очагов инфекции, были распределены по 4 группам: 1 — инфекция тазобедренного сустава (ТБС, $n = 51$); 2 — коленного сус-

[1] ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова” Минздрава России, Россия, 640014, Курган, ул. Марии Ульяновой, 6.
* e-mail: ivschimik@mail.ru

тава (КС, *n* = 51); 3 — костей голени (КГ, *n* = 20); 4 — плечевой кости (ПК, *n* = 16).

Микробиологические исследования проведены в лаборатории микробиологии ФГБУ “НМИЦ ТО им. акад. Г. А. Илизарова” Минздрава России. Забор материала на первичный бактериологический посев осуществляли из костных и мягкотканых ран во время операции. Выделение микроорганизмов проводили стандартными микробиологическими методами с последующей идентификацией и определением чувствительности к антибактериальным препаратам на автоматическом бактериологическом анализаторе MicroScan WalkAway Plus System (“Siemens”, США) на панелях Pos Combo Panel Type 33 (PC 33) в соответствии с критериями оценки клинической устойчивости/чувствительности CLSI 2014 и EUCAST ver 5.0 (2015) [9]. Для контроля качества определения чувствительности использовали референтный штамм *S. epidermidis* ATCC 14990.

Были проанализированы профили резистентности *S. epidermidis* к 15 тестируемым АБП: цефокситину (FOX), ампициллину в сочетании с сулбактамом (SAM), амоксициллину (AML), цефтриаксону (CFX), гентамицину (GEN), эритромицину (ERY), клиндамицину (CLI), ципрофлоксацину (CIP), моксифлоксацину (MFX), левофлоксацину (LEV), тетрациклину (TCY), ванкомицину (VAN), рифампицину (RIF), линезолиду (LNZ), комбинации триметоприм + сульфаметоксазол (SXT).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Gnumeric 1.12.17. Непрерывные переменные суммировались как средние значения (M) и стандартные отклонения (SD). Категориальные переменные представлены в процентах и абсолютных частотах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 138 штаммов, включенных в исследование, 51,4 % (*n* = 71) составляли метициллин-резистентные штаммы (MRSE). Частота их выделения по группам распределилась следующим образом: 62,7 % (*n* = 32) у пациентов с инфекцией КС, 54,9 % (*n* = 28) — ТБС, 35,0 % (*n* = 7) — КГ, 25,0 % (*n* = 4) — ПК.

Большая часть изолятов *S. epidermidis* была выделена в монокультуре — 65,9 % (*n* = 91). У пациентов с инфекцией ТБС из очага выделен 51 штамм *S. epidermidis*, из них 37 изолятов в монокультуре, 14 — в составе двух- и трехкомпонентных ассоциаций. Чаще всего бактерии *S. epidermidis* высевались из ассоциаций с грамположительными бактериями: *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium* sp. Среди грамотрицательных бактерий в ассоциациях с

Видовой состав ассоциаций, выделенных из ран пациентов с гнойной инфекцией костей и суставов

Видовой состав ассоциаций	Очаг инфекции /количество ассоциаций			
	ТБС (*n* = 17)	КС (*n* = 13)	КГ (*n* = 12)	ПК (*n* = 5)
S. epidermidis + *S. aureus*	3	2	3	1
S. epidermidis + *S. saprophyticus*	–	–	1	–
S. epidermidis + *Streptococcus* sp. α-гемолитический	–	–	1	–
S. epidermidis + *Corynebacterium* sp.	1	–	–	–
S. epidermidis + *E. faecalis*	–	1	–	1
S. epidermidis + *K. pneumoniae*	1			
S. epidermidis + *P. aeruginosa*	2	–	1	–
S. epidermidis + *E. faecalis* + *P. aerugimosa*	1	–	–	–
S. epidermidis + *M. morganii* + *E. faecalis*	–	–	1	–
S. epidermidis + *S. aureus* + *S. disagalactiae*	1	–	–	–
MRSE + *S. aureus*	1	–	–	2
MRSE + *S. epidermidis*	–	3	–	–
MRSE + *S. haemolyticus*	–	–	1	–
MRSE + *Corynebacterium sp.*	1	4	–	1
MRSE + *E. faecalis*	1	1	–	–
MRSE + *P. aeruginosa*	–	–	1	–
MRSE + *K. pneumoniae*	–	1	–	–
MRSE + *P. mirabilis* + *S. aureus*	–	–	1	–
MRSE + *P. aeruginosa* + *E. coli*	1	–	–	–
MRSE + *P. aeruginosa* + *K. pneumoniae*	–	–	1	–
MRSE + *E. faecalis* + *Corynebacterium* sp.	1	–	–	–
MRSE + *E. cloacae* + *Corynebacterium* sp.	–	1	–	–
MRSE + *A. baumannii* + *S. aureus*	–	–	1	–

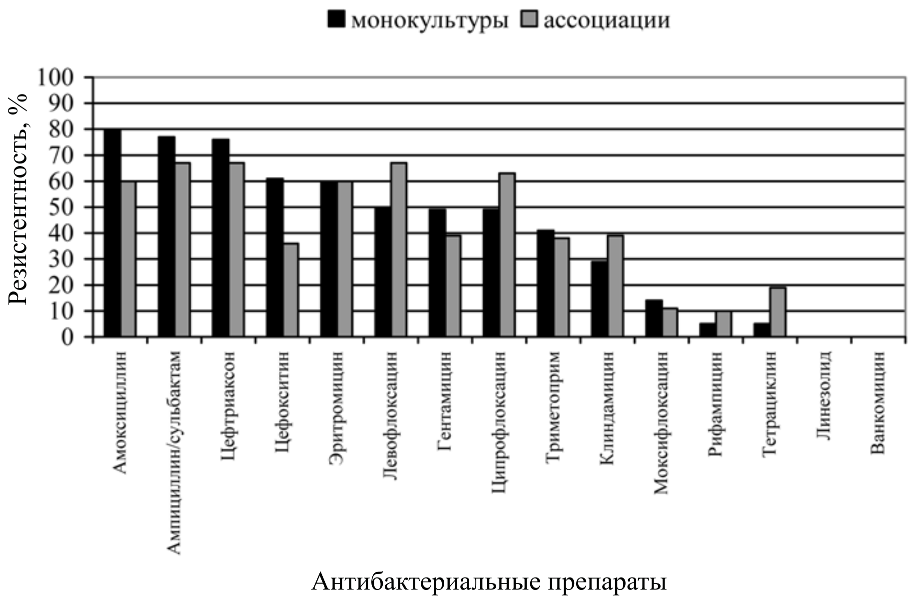

Рис. 1. Антибиотикорезистентность изолятов *S. epidermidis*, выделенных из ран пациентов с инфекцией тазобедренного сустава.

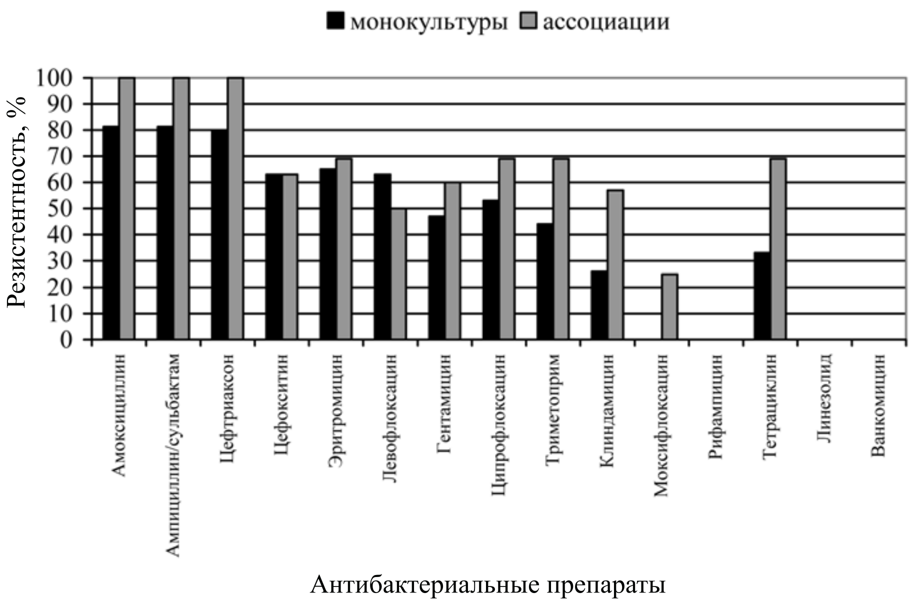

Рис. 2. Антибиотикорезистентность изолятов *S. epidermidis*, выделенных из ран пациентов с инфекцией коленного сустава.

S. epidermidis преобладали бактерии *Pseudomonas aeruginosa* (таблица).

У пациентов с инфекцией КС был выделен 51 штамм *S. epidermidis*, в том числе 35 — в монокультуре и 16 — в составе ассоциаций, в основном с грамположительными бактериями.

У пациентов с инфекцией КГ 8 штаммов *S. epidermidis* были выделены в монокультуре, 12 — в ассоциациях с грамположительными (50 %) и грамотрицательными бактериями (50 %). Чаще всего встречались двухкомпонентные ассоциации бактерий.

У пациентов с инфекцией ПК 11 изолятов *S. epidermidis* были выделены в монокультуре, 5 — в составе двухкомпонентных ассоциаций с грамположительными бактериями.

Показана значительная резистентность изолятов *S. epidermidis* к амоксициллину (70,5 ± 5,3 %), цефтриаксону (70,2 ± 6,7 %), ампициллину/сулбактаму (69,3 ± 6,5 %).

Высокую эффективность в отношении исследуемых штаммов проявляли рифампицин (95,3 ± 2,9 %), тетрациклин (70,1 ± 7,1 %) и клиндамицин (63,6 ± 1,7 %). Все изоляты, в том числе и MRSE, были чувствительны к ванкомицину и линезолиду.

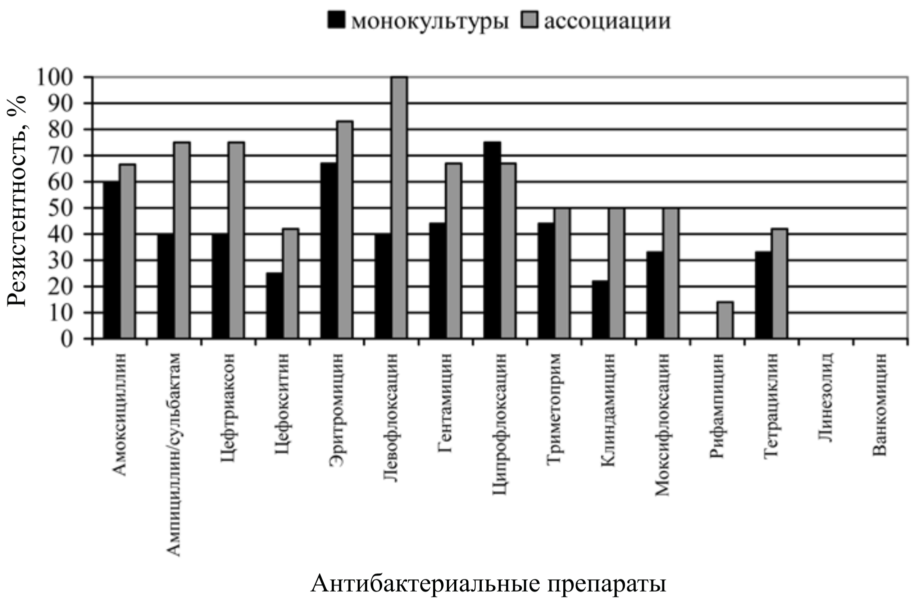

Рис. 3. Антибиотикорезистентность изолятов *S. epidermidis*, выделенных из ран пациентов с инфекцией костей голени.

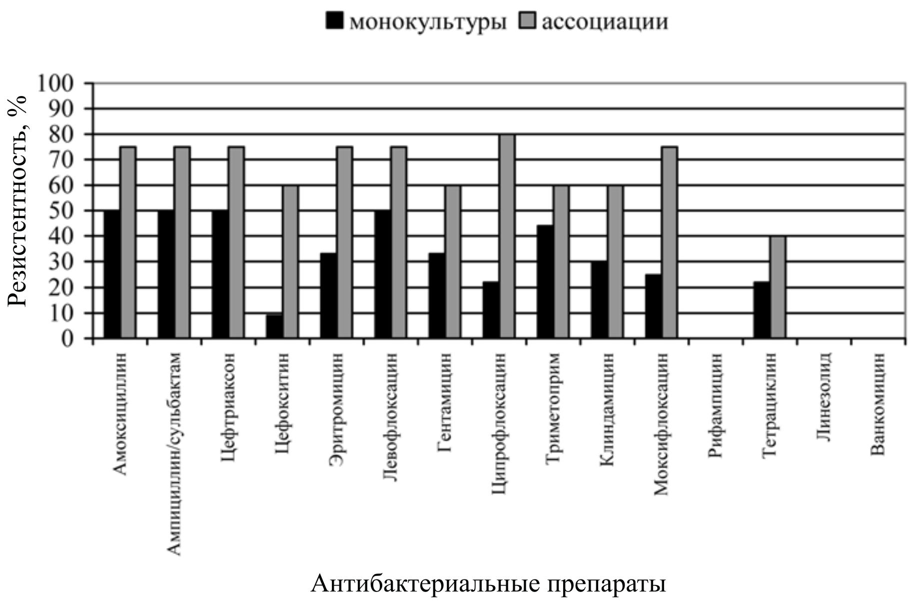

Рис. 4. Антибиотикорезистентность изолятов *S. epidermidis*, выделенных из ран пациентов с инфекцией плечевой кости.

Обнаружена различная эффективность АБП в отношении *S. epidermidis* в группах. Так, у пациентов с инфекцией коленного сустава и плечевой кости, 100 % изолятов *S. epidermidis* были чувствительны к рифампицину. Клиндамицин был эффективен в отношении 63,6 ± 4,4 % исследуемых штаммов. Наименьшее количество чувствительных к тетрациклину штаммов *S. epidermidis* (57,5 %) было у пациентов с инфекцией коленного сустава, наибольшее — 89,5 % у пациентов с инфекцией тазобедренного сустава (рис. 1 – 4).

Устойчивых к тестируемым АБП изолятов *S. epidermidis* было больше среди штаммов, полученных из ассоциации бактерий. Например, отсутствовала эффективность левофлоксацина в отношении 100 % изолятов *S. epidermidis*, выделенных из ассоциации бактерий, и 40 % бактерий, выделенных в монокультуре при инфекции костей голени.

Установлено, что чувствительность ко всем тестируемым АБП выявлена только у 13,8 % штаммов, выделенных из костных и мягкотканых ран. Устойчивость только к одному из тестируемых АБП обнаружена у 9,4 % изолятов, к двум — у 5,8 %, к 3 — у 7,2 %, к 4 — у 5,8 %, к 5 — у 14,5 % и 43,5 % штаммов показали резистентность к 6 и более протестированным АБП. 83,7% штаммов MRSE были устойчивы к 5 и более препаратам и встречались, чаще всего, в монокультуре.

КОС — стафилококки менее вирулентные, в сравнении в сравнении с *S. aureus*, однако наличие поверхностных адгезинов, обеспечивающих прикрепление бактерий к различным поверхностям, позволяет им долго сохраняться на медицинских объектах, в том числе, имплантатах, протезах, катетерах и др., что приводит к развитию местной, а иногда и системной воспалительной реакции [5]. Процент выделения бактерий КОС, по данным различных авторов, при инфекции костей и суставов колеблется в пределах 35 – 43 % [2, 4]. Кроме того, КОС обладают различным спектром генов, ассоциированных с их резистентностью к АБП и патогенностью [5]. Для изолятов *S. epidermidis* у пациентов с инфицированными ранами характерно значительное генетическое разнообразие, с вариациями как генов чувствительности, так и генов устойчивости к АБП [13, 14]. Среди госпитальных изолятов *S. epidermidis* распространена устойчивость к метициллину, обусловленная наличием *mecA* гена [3]. Устойчивость *S. epidermidis*, выделенных из ран пациентов гнойной хирургии, к метициллину по данным разных авторов, превышает 60 % [5, 7, 8]. По данным нашего исследования за 2022 г., наибольшее количество MRSE (62,7 %) выделено из ран пациентов с инфекцией коленного сустава. Многими исследователями отмечается устойчивость *S. epidermidis* к аминогликозидам и макролидам [12]. Нами был отмечен высокий процент устойчивых к аминогликозидам штаммов, выделенных из ассоциации бактерий. Препаратами первой линии при наличии метициллин-резистентных штаммов являются гликопептиды. В нашем исследовании эффективность ванкомицина была отмечена в отношении 100 % исследуемых изолятов *S. epidermidis*. 100 % изученных штаммов были чувствительны к линезолиду. Но, поскольку инфекции костей и суставов требуют длительного лечения, применение линезолида является спорным, поскольку сопряжено с большим количеством побочных эффектов, им вызываемых. Отчетливая эффективность в отношении *S. epidermidis*, выделенных как в монокультуре, так и в составе ассоциаций бактерий, обнаружена у рифампицина. Клиндамицин, левофлоксацин и моксифлоксацин, активные в отношении штаммов, выделенных в монокультуре, оказались малоэффективными при действии на бактерии, выделенные из ассоциации.

Необходимо учитывать и тот факт, что хронизация инфицирования ран связана с развитием на их поверхности микробных биоплёнок, представляющих собой подходящую нишу для обмена генами резистентности, что приводит к высокому риску приобретения, носительства и распространения, устойчивых к АБП микроорганизмам. Картина чувствительности к АБП в рутинном анализе определяется планктонным фенотипом изолята, в то время как для эрадикации биоплёнки требуется концентрация антимикробных препаратов, в 4 раза превышающая минимальную ингибирующую концентрацию [6, 10, 11].

ВЫВОДЫ

1. Подавляющее большинство (65,9 %) клинических изолятов *S. epidermidis*, выделенных из костных и мягкотканых ран пациентов гнойной остеологии, составляют монокультуры бактерий.

2. Доля MRSE среди всех исследуемых штаммов — 51,4 %.

3. У 43,5 % исследуемых штаммов *S. epidermidis* обнаружена резистентность к 6 и более протестированным АБП.

4. Выявлены различия в профилях резистентности между штаммами *S. epidermidis*, выделенными в монокультуре и из ассоциации бактерий. Количество устойчивых к АБП клинических изолятов выше среди штаммов, полученных из ассоциаций.

5. Ванкомицин, линезолид и рифампицин обладают высокой эффективностью в отношении изолятов *S. epidermidis*, выделенных как в монокультуре, так и из ассоциации бактерий.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований в рамках программы НИР государственного задания 2021 – 2023 гг. ФГБУ “НМИЦ ТО имени академика Г. А. Илизарова” Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. А. Божкова, А. Р. Касимова, Р. М. Тихилов и др., *Травматол. и ортопед. России*, **24**(4), 20 – 31 (2018); doi: 10.21823 / 2311-2905-2018-24-4-20-31
2. Н. А. Гординская, Е. В. Сабирова, Н. В. Абрамова и др., *Вопросы травматол. и ортопед.*, **1**(2), 14 – 17 (2012).
3. В. В. Гостев, О. С. Калиногорская, А. Н. Круглов, С. В. Сидоренко, *Антибиот. и химиотер.*, **60**(9 – 10), 23 – 28 (2015).
4. И. А. Мамонова, И. В. Бабушкина, Д. М. Пучиньян, Е. В. Гладкова, *Фундамент. исслед.*, № 8 – 1, 19 – 23 (2015).
5. О. Н. Огиенко, А. П. Бондаренко, О. Е. Троценко, *Дальневост. журн. инфекц. патол.*, **44**(44), 99 – 114 (2023).
6. Е. Д. Савилов, Е. В. Анганова, О. А. Носкова, *Acta Biomedica Scientifica*, **4**(5), 38 – 42 (2019); doi: 10.29413 / ABS. 2019-4.5.6
7. А. В. Цискарашвили, Р. Э. Меликова, Е. А. Новожилова, *Гений ортопедии*, **28**(2), 179 – 188 (2022); doi: 10.18019 / 1028-4427-2022-28-2-179-188
8. И. В. Шипицына, Е. В. Осипова, *Гений ортопедии*, **28**(2), 189 – 193 (2022); doi: 10.18019 / 1028-4427-2022-28-2-189-193
9. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second information supplement. CLSI document M100-S22, Wayne P. A., Clinical and Laboratory Standards Institute (2012).

10. R. Grande, V. Puca, R. Muraro, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **30**, 897 – 900 (2020); doi: 10.1080 / 13543776.2020.1830060
11. H. Koo, R. N. Allan, R. P. Howlin, et al., *Nat. Rev. Microbiol.*, **15**(12), 740 – 755 (2017); doi: 10.1038 / nrmicro.2017.99
12. D. Nicolosi, D. Cinà, C. Di Naso, et al., *The Open Microbiol. J.*, **14**, 91 – 97 (2020); doi: 10.2174 / 1874285802014010091
13. S. Ortega-Peña, R. Franco-Cendejas, A. Aquino-Andrade, et al., *Braz. J. Microbiol.*, **51**(2), 601 – 612 (2020); doi: 10.1007 / s42770-019-00190-3
14. V. C. Salqueiro, N. L. Iorio, M. C. Ferreira, et al., *BMC Microbiol.*, **17**(1), 15 (2017); doi: 10.1186 / s12866-017-0930-9
15. C. Theil, T. Schmidt-Braekling, G. Gosheger, et al., *J. Bone Jt. Infect.*, **6**(1), 7 (2020); doi: 10.5194 / jbji-6-7-2020

Поступила 06.09.23

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *S. epidermidis* ISOLATED FROM WOUNDS OF PATIENTS WITH PURULENT INFECTION OF BONES AND JOINTS

I. V. Shipitsyna* and E. V. Osipova

Russian Ilizarov Scientific Centre “Restorative Traumatology and Orthopaedics”, Kurgan, 640014 Russia

* e-mail: ivschimik@mail.ru

A retrospective study of the sensitivity to antibacterial drugs of *S. epidermidis* strains isolated in monoculture and as part of associations from foci of infection in patients with purulent-inflammatory diseases of bones and joints was carried out. The analysis of antibiograms showed a high resistance of all studied clinical isolates of *S. epidermidis* to amoxicillin (70.5 ± 5.3%), ceftriaxone (70.2 ± 6.7%), and ampicillin/sulbactam (69.3 ± 6.5%). It is revealed that 43.5% of *S. epidermidis* strains exhibit resistance to more than six tested antibacterial drugs. The proportion of MRSE among all the strains comprises 51.4%. Rifampicin (95.3 ± 2.9%), tetracycline (70.1 ± 7.1%) and clindamycin (63.6 ± 1.7%) exhibited significant activity against *S. epidermidis* strains. There were more *S. epidermidis* isolates resistant to the tested antimicrobial drugs among the strains obtained from the bacterial association. Levofloxacin was ineffective against 100% of *S. epidermidis* isolates isolated from bacterial associations and against 40% of bacteria isolated in monoculture from leg bone infections. Vancomycin, linezolid, and rifampicin demonstrated high activity against *S. epidermidis* isolates, including MRSE, isolated both in monoculture and from bacterial associations.

Keywords: *S. epidermidis*; resistance; purulent infection; chronic osteomyelitis; periprosthetic infection.