

Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 2. С. 189-193.

Genij Ortopedii. 2022. Vol. 28, no. 2. P. 189-193.

## Научная статья

УДК 615.015.8:615.336:616.71-018.46-002.2

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-189-193>

# Мониторинг ведущей грамположительной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности у лиц с хроническим остеомиелитом за трехлетний период

Ирина Владимировна Шипицына<sup>1✉</sup>, Елена Владимировна Осипова<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

<sup>1</sup> [ivschimik@mail.ru](mailto:ivschimik@mail.ru)

<sup>2</sup> [E-V-Osipova@mail.ru](mailto:E-V-Osipova@mail.ru)

## Аннотация

**Цель.** Изучить спектр ведущей грамположительной микрофлоры и ее антибиотикочувствительность у лиц с хроническим остеомиелитом за трехлетний период. **Материалы и методы.** В микробиологическое исследование включены 5226 клинических изолятов грамположительных микроорганизмов, принадлежащих к 6 таксонам (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Enterococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*), выделенных в период с 2017 по 2019 год при первичных посевах из ран и свищей 5116 пациентов с хроническим остеомиелитом, находившихся на лечении в гнойном отделении ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России. **Результаты и обсуждение.** Согласно проведенному исследованию, среди ведущей грамположительной микрофлоры при хроническом остеомиелите первое место по частоте встречаемости за трехлетний период занимают штаммы *S. aureus*. Процент выделения метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) в течение трех лет составлял  $17,3 \pm 1,9$  %. В 2019 году на 28 % по сравнению с 2017 годом увеличилась частота встречаемости штаммов *S. epidermidis*, при этом число выделенных MRSE оставалось в пределах  $57,2 \pm 1,8$  %. При анализе антибиотикограмм обращает на себя внимание тенденция к увеличению количества полирезистентных штаммов стафилококков. Мониторинг ведущей грамположительной микрофлоры при хроническом остеомиелите показал незначительный процент выделения (9-10 % случаев) бактерий рода *Enterococcus* и *Streptococcus*. Наиболее эффективными в отношении штаммов *Enterococcus* были гликопептиды и аминопенициллины, наименее – хинолоны и аминогликозиды. Наиболее эффективными препаратами в отношении *Streptococcus sp.* были левофлоксацин и клиндамицин. Частота встречаемости бактерий рода *Corynebacterium sp.* была в пределах 3–4 %. Наименее эффективными препаратами в отношении штаммов *Corynebacterium sp.* были клиндамицин, гентамицин и ципрофлоксацин. Чувствительными штаммы были к препаратам тетрациклинового ряда, пенициллинам, макролидам и рифампицину. **Выводы.** Учитывая, что грамположительные микроорганизмы являются приоритетными патогенами в этиологии хронического остеомиелита, проведение микробиологического мониторинга ведущих возбудителей заболевания и их резистентности позволяет выявить неэффективные антибактериальные препараты, оптимизировать лечение и, тем самым, снизить процент неблагоприятных исходов заболевания. **Ключевые слова:** хронический остеомиелит, антибиотики, резистентность, грамположительная микрофлора

**Для цитирования:** Шипицына И.В., Осипова Е.В. Мониторинг ведущей грамположительной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности у лиц с хроническим остеомиелитом за трехлетний период // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 2. С. 189-193. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-189-193>

## Original article

# Monitoring of the most common gram-positive microflora and its antibiotic sensitivity in persons with chronic osteomyelitis over a three-year period

Irina V. Shipitsyna<sup>1✉</sup>, Elena V. Osipova<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

<sup>1</sup> [ivschimik@mail.ru](mailto:ivschimik@mail.ru)

<sup>2</sup> [E-V-Osipova@mail.ru](mailto:E-V-Osipova@mail.ru)

## Abstract

**Purpose** To study the most common gram-positive microflora and its antibiotic sensitivity in chronic osteomyelitis over a three-year period. **Materials and methods** The microbiological study included 5,226 clinical isolates of gram-positive microorganisms belonging to 6 taxa (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Enterococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*), detected in the period from 2017 to 2019 in primary cultures from wounds and fistulas of 5,116 patients with chronic osteomyelitis who were treated in the purulent department of our bone infection clinic. **Results and its discussion** According to our study, *S. aureus* strains are most common gram-positive microflora in chronic osteomyelitis, taking the first place in terms of occurrence over a three-year period. The rate of isolation of methicillin-resistant strains of *S. aureus* (MRSA) over three years was  $17.3 \pm 1.9$  %. In 2019, the occurrence of *S. epidermidis* strains increased by 28 % compared to 2017, while the number of isolated MRSE remained within  $57.2 \pm 1.8$  %. The analysis of antibiotic patterns showed a tendency to an increase in the number of multi-resistant strains of *Staphylococcus sp.* Monitoring of the gram-positive microflora in chronic osteomyelitis revealed an insignificant isolation of the bacteria of the genus *Enterococcus* and *Streptococcus* (9–10 % of cases). The most effective against *Enterococcus* strains were glycopeptides and aminopenicillins, the least effective against strains of *Enterococcus* were quinolones and aminoglycosides. The most effective drugs against *Streptococcus sp.* were levofloxacin and clindamycin. The occurrence of bacteria of the genus *Corynebacterium sp.* was within 3–4 %. The least effective drugs against *Corynebacterium sp.* were clindamycin, gentamicin, and ciprofloxacin. The strains were susceptible to tetracycline drugs, penicillins, macrolides and rifampicin. **Conclusions** Considering that gram-positive microorganisms are primary pathogens in the etiology of chronic osteomyelitis, microbiological monitoring of the leading pathogens of the disease and their resistance enables to identify ineffective antibacterial drugs, optimize treatment, and thereby reduce the rate of poor outcomes in the management of the disease.

**Keywords:** chronic osteomyelitis, antibiotics, resistance, gram-positive microflora

**For citation:** Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Monitoring of the most common gram-positive microflora and its antibiotic sensitivity in persons with chronic osteomyelitis over a three-year period. *Genij Ortopedii*, 2022, vol. 28, no 2, pp. 189-193. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-189-193>

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины, проблема лечения хронического остеомиелита остается актуальной [1–8]. В этиологической структуре хронического остеомиелита лидирующие позиции на

протяжении многих лет занимает грамположительная микрофлора, подавляющее большинство которой представлено штаммами *Staphylococcus aureus* [2, 3, 6–11]. Коагулазонегативные стафилококки также активно уча-

ствуют в возникновении воспалительного процесса, в большей степени у лиц, оперированных вследствие нагноения суставов после эндопротезирования [2, 6–14]. В патогенезе воспалительного процесса при хроническом остеомиелите возрастает роль ассоциации бактерий с преобладанием смешанных культур, представленных как грамотрицательными, так и грамположительными микроорганизмами [2, 7–16]. За последние несколько лет выросло число выделений метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus* sp., характеризующихся устойчивостью к бета-лактамам антибиотикам, что привело к возобновлению интереса к использованию макролидов, линкозамидов и стрептограминов [17–21].

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В микробиологическое исследование включены 5226 клинических изолятов грамположительных микроорганизмов, принадлежащих к 6 таксонам (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Enterococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Corynebacterium* sp.), выделенных при первичных посевах из ран и свищей 5116 пациентов, находившихся на лечении в гнойном отделении ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России в период с 2017 по 2019 год включительно. Критерий включения клинического изолята в исследование – обсемененность при бактериологическом посеве  $10^4$  и более колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2017 году из ран и свищей пациентов было выделено и идентифицировано 1669 клинических изолятов грамположительных бактерий, относящихся к 6 таксонам: 1096 штаммов *Staphylococcus aureus*, 349 – *Staphylococcus epidermidis*, 14 – *Staphylococcus saprophyticus*, 127 – *Enterococcus* sp., 25 – *Streptococcus* sp., 58 – *Corynebacterium* sp. Количество MRS (метициллинрезистентных стафилококков) составило 398 штаммов, из них 191 – MRSA (метициллинрезистентный *S. aureus*), 205 – MRSE (метициллинрезистентный *S. epidermidis*), 2 – MRSS (метициллинрезистентный *S. saprophyticus*).

В 2018 году из бактериологических посевов выделено 1682 клинических изолята грамположительных бактерий, среди которых 994 штамма *S. aureus*, 370 – *S. epidermidis*, 39 – *S. saprophyticus*, 166 – *Enterococcus* sp., 43 – *Streptococcus* sp., 70 – *Corynebacterium* sp. Было выделено 397 изолятов MRS: 184 штамма MRSA, 208 – MRSE, 5 – MRSS.

В 2019 году выделено 1875 изолятов, в том числе 1147 штаммов *S. aureus*, 448 – *S. epidermidis*, 32 – *S. saprophyticus*, 162 – *Enterococcus* sp., 44 – *Streptococcus* sp., 42 – *Corynebacterium* sp. Общее количество MRS – 447 штаммов (185 – MRSA, 254 – MRSE, 8 – MRSS).

Частота встречаемости грамположительных бактерий в процентном соотношении за трехлетний период представлена в таблице 1.

При анализе антибиотикочувствительности бактерий рода *Staphylococcus* за период 2017 – 2019 гг. обращает на себя внимание высокий процент полирезистентных штаммов среди метициллинрезистентных стафилококков (табл. 2).

В то же время растет процент полирезистентных стафилококков, что влечет за собой неэффективность эмпирической антибиотикотерапии и, как следствие, ухудшает прогноз заболевания и продлевает сроки госпитализации. В связи с этим необходим контроль эффективности назначаемых препаратов и своевременная корректировка антибиотикотерапии с целью сдерживания появления нечувствительных штаммов, что может быть достигнуто посредством ежегодного мониторинга.

**Цель работы:** изучить спектр ведущей грамположительной микрофлоры и ее антибиотикочувствительность у лиц с хроническим остеомиелитом за трехлетний период.

Выделение чистых культур проводили рутинными методами либо с использованием бактериологического анализатора Walkaway – 40 plus («Siemens», США). Определение чувствительности микроорганизмов к используемым в клинике препаратам проводилось на грамположительных панелях PBPC 20 (WalkAway-40 Plus, «Siemens»).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения анализа данных AtteStat, версия 13.0. Рассчитывали среднее арифметическое значение и его стандартную ошибку ( $M \pm m$ ).

Количество устойчивых к аминогликозидам штаммов MSSE снизилось на 60 %, MRSE – на 18,5 %, MRSA – на 18,2 %, MRSS – на 15,5 %. В 2018 и 2019 годах гентамицин был эффективен в отношении 100 % исследуемых изолятов MSSS. В отношении MSSA число устойчивых штаммов в течение трех лет оставалось в пределах 3 %.

Клиндамицин наименее эффективным был в отношении штаммов MRSS, MRSE и MRSA (в 2019 году количество устойчивых изолятов составило 100, 66 и 58 % соответственно).

Среди хинолонов II поколения цiproфлоксацин проявлял наименьшую активность в отношении MRSA, MRSS и MRSE. Наибольшую активность препарат проявлял в отношении 100 % штаммов MSSS и 94 % штаммов MSSA.

Эритромицин проявлял слабую активность в отношении MRSS и MRSE (75 % устойчивых изолятов соответственно).

Таблица 1

Частота встречаемости грамположительных бактерий при хроническом остеомиелите за трехлетний период, %

| Микроорганизм              | 2017 год | 2018 год | 2019 год |
|----------------------------|----------|----------|----------|
| <i>S. aureus</i>           | 65,7     | 59,1     | 61,2     |
| <i>S. epidermidis</i>      | 20,9     | 21,9     | 23,9     |
| <i>S. saprophyticus</i>    | 0,8      | 2,3      | 1,9      |
| <i>Enterococcus</i> sp.    | 7,6      | 9,9      | 8,6      |
| <i>Streptococcus</i> sp.   | 1,5      | 2,6      | 2,3      |
| <i>Corynebacterium</i> sp. | 3,5      | 4,2      | 2,2      |

Таблица 2

Количество резистентных штаммов рода *Staphylococcus*, %

| Препарат       | Год  | MSSA | MRSA | MSSS | MRSS | MSSE | MRSE |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Гентамицин     | 2017 | 3    | 71   | 8    | 100  | 22   | 77   |
|                | 2018 | 3    | 62   | 0    | 50   | 9    | 53   |
|                | 2019 | 3    | 60   | 0    | 75   | 9    | 63   |
| Клиндамицин    | 2017 | 9    | 61   | 31   | 100  | 14   | 57   |
|                | 2018 | 5    | 57   | 21   | 17   | 16   | 36   |
|                | 2019 | 5    | 58   | 8    | 100  | 10   | 66   |
| Цефокситин     | 2017 | 0    | 100  | 0    | 100  | 0    | 100  |
|                | 2018 | 0    | 100  | 0    | 100  | 0    | 100  |
|                | 2019 | 0    | 100  | 0    | 100  | 0    | 100  |
| Ципрофлоксацин | 2017 | 5    | 85   | 0    | 100  | 18   | 72   |
|                | 2018 | 6    | 79   | 0    | 50   | 17   | 61   |
|                | 2019 | 6    | 83   | 0    | 75   | 19   | 66   |
| Эритромицин    | 2017 | 14   | 66   | 39   | 100  | 27   | 75   |
|                | 2018 | 7    | 41   | 26   | 83   | 30   | 73   |
|                | 2019 | 12   | 62   | 12   | 75   | 31   | 75   |

В отношении бактерий рода *Enterococcus sp.* наиболее эффективными препаратами были ванкомицин (отсутствовали нечувствительные штаммы) и ампициллин (количество резистентных штаммов в пределах  $31,4 \pm 3,9$  %). Наименьшую активность проявляли ципрофлоксацин (количество резистентных штаммов увеличилось на 20 % по сравнению с 2017 годом) и гентамицин ( $50,9 \pm 4,9$  % резистентных штаммов) (табл. 3).

Бактерии рода *Streptococcus sp.* обладали хорошей чувствительностью к антибактериальным препаратам. Так, наиболее эффективными препаратами были левофлоксацин и клиндамицин (табл. 4).

Наименее эффективными препаратами в отношении штаммов *Corynebacterium sp.* были клиндамицин, гентамицин и ципрофлоксацин (табл. 5). Количество устойчивых к рифампицину штаммов снизилось на 59,2 % по сравнению с 2017 годом.

Таблица 3

Количество резистентных штаммов рода *Enterococcus*, %

| Год  | Ампициллин | Пенициллин | Ванкомицин | Гентамицин | Левофлоксацин | Ципрофлоксацин |
|------|------------|------------|------------|------------|---------------|----------------|
| 2017 | 31,7       | 60,1       | 0          | 55,2       | 54,0          | 57,1           |
| 2018 | 34,2       | 38,1       | 0          | 45,7       | 47,2          | 74,6           |
| 2019 | 28,3       | 26,3       | 0          | 52,0       | 63,3          | 71,4           |

Таблица 4

Количество резистентных штаммов рода *Streptococcus sp.*, %

| Год  | Левофлоксацин | Пенициллин | Эритромицин | Клиндамицин |
|------|---------------|------------|-------------|-------------|
| 2017 | 23,5          | 15,0       | 25,0        | 30,1        |
| 2018 | 26,3          | 23,0       | 28,6        | 28,6        |
| 2019 | 13,1          | 20,2       | 29,4        | 16,7        |

Таблица 5

Количество резистентных штаммов рода *Corynebacterium sp.*, %

| Год  | Тетрациклин | Эритромицин | Пенициллин | Рифампицин | Клиндамицин | Гентамицин | Ципрофлоксацин |
|------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|----------------|
| 2017 | 31,7        | 50,1        | 30,1       | 25,0       | 67,9        | 54,0       | 57,1           |
| 2018 | 34,2        | 48,2        | 28,4       | 14,6       | 72,3        | 61,9       | 54,3           |
| 2019 | 28,3        | 34,2        | 24,3       | 10,2       | 71,4        | 66,3       | 65,6           |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенному исследованию, среди ведущих грамположительной микрофлоры при хроническом остеомиелите первое место по частоте встречаемости за трехлетний период занимают штаммы *S. aureus*. Доля метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* в течение трех лет составляла  $17,3 \pm 1,9$  %. В 2019 году на 28 % по сравнению с 2017 годом увеличилась частота встречаемости штаммов *S. epidermidis*, при этом число выделенных MRSE оставалось в пределах  $57,2 \pm 1,8$  %. В условиях сниженной иммунореактивности организма при остеомиелите стафилококки могут продуцировать

огромное количество факторов патогенности (полисахаридная капсула, поверхностные белки, каротиноиды, каталаза, токсины, экзотоксины и др.), активно проявляя свои вирулентные свойства, что обуславливает хроническое течение воспалительного процесса [2, 16, 25, 26]. Более того, штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis* могут участвовать в формировании многоуровневых биопленок, что может привести к неэффективности стандартной антибиотикотерапии [22–28]. При анализе антибиотикограмм обращает на себя внимание тенденция к увеличению количества полирезистентных штаммов.

Мониторинг ведущей грамположительной микрофлоры при хроническом остеомиелите показало незначительный процент выделения (9–10 % случаев) бактерий рода *Enterococcus* и *Streptococcus*. Наиболее эффективными в отношении штаммов *Enterococcus* были гликопептиды и аминопенициллины, наименее – хинолоны и аминогликозиды. В ряде исследований показано, что бактерии рода *Enterococcus* могут индуцировать воспалительную реакцию в составе ассоциации

с другими бактериями, но в дальнейшем не влияя на течение процесса [3, 10].

Не редки случаи, когда представители коринеформной группы бактерий вызывают различные заболевания, в том числе и остеомиелит [29–30]. В нашем исследовании частота встречаемости бактерий рода *Corynebacterium sp.* была в пределах 3–4 %. Наиболее чувствительными штаммы были к препаратам тетрациклинового ряда, пенициллинам, макролидам и рифампицину.

#### ВЫВОДЫ

Мониторинг ведущей грамположительной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности за трехлетний период у лиц с остеомиелитом показал преобладание *S. aureus* и возросший процент выделения *S. epidermidis*. Снизилось количество резистентных к гентамицину стафилококков. Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis* характеризовались полирезистентностью к стандартным антибактериальным препаратам.

Учитывая, что грамположительные микроорганизмы являются приоритетными патогенами в этиологии хронического остеомиелита, проведение микробиологического мониторинга ведущих возбудителей заболевания и их резистентности позволяет выявить неэффективные антибактериальные препараты, оптимизировать лечение и, тем самым, снизить процент неблагоприятных исходов заболевания.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мионов С.П., Цискарашвили А.В., Горбатюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 4. С. 610–621.
2. Современные аспекты этиологии, диагностики и лечения остеомиелита / Н.В. Сакович, А.А. Андреев, Е.В. Микулич, А.П. Остроушко, В.Г. Звягин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2018. Т. 11, № 1. С. 70–79.
3. Jerzy K., Francis H. Chronic Osteomyelitis – Bacterial Flora, Antibiotic Sensitivity and Treatment Challenges // Open Orthop. J. 2018. Vol. 12. P. 153–163. DOI: 10.2174/1874325001812010153.
4. Epidemiology, microbiology and therapeutic consequences of chronic osteomyelitis in northern China: A retrospective analysis of 255 patients / X. Ma, S. Han, J. Ma, X. Chen, W. Bai, W. Yan, K. Wang // Sci. Rep. 2018. Vol. 8, No 1. P. 14895. DOI: 10.1038/s41598-018-33106-6.
5. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009 / H.M. Kremers, M.E. Nwojo, J.E. Ransom, C.M. Wood-Wentz, L.J. Melton 3rd, P.M. Huddleston 3rd // J. Bone Joint Surg. Am. 2015. Vol. 97, No 10. P. 837–845. DOI: 10.2106/JBJS.N.01350.
6. Леонова С.Н., Рехов А.В., Камека А.Л. Бактериологическое исследование раневого отделяемого у пациентов с локальной и распространенной формой хронического остеомиелита // Acta Biomedica Scientifica. 2016. Т. 1, № 4. С. 91–94.
7. Анализ результатов бактериологического исследования ран пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией позвоночника / Н.М. Ключин, С.В. Люлин, И.В. Шипицына, Е.Я. Кочнев // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 3. С. 355–359.
8. 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. Т. 64, № 10. С. 627–631. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-10-627-631.
9. Возбудители остеомиелита длинных костей и их резистентность / Р.П. Терехова, В.А. Митиш, Ю.С. Пасхалова, Г.Е. Складан, С.А. Прудникова, Л.А. Блатун // Раны и раневые инфекции. 2016. Т. 3, № 2. С. 24–30.
10. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-joint infections // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351, No 16. P. 1645–1654. DOI: 10.1056/NEJMra040181.
11. Otto M. Coagulase-negative staphylococci as reservoirs of genes facilitating MRSA infection: Staphylococcal commensal species such as *Staphylococcus epidermidis* are being recognized as important sources of genes promoting MRSA colonization and virulence // Bioessays. 2013. Vol. 35, No 1. P. 4–11. DOI: 10.1002/bies.201200112.
12. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study / C. Triffault-Fillit, T. Ferry, F. Laurent, P. Pradat, C. Dupieux, A. Conrad, A. Becker, S. Lustig, M.H. Fessy, C. Chidiac, F. Valour; Lyon BJI Study Group // Clin. Microbiol. Infect. 2019. Vol. 25, No 3. P. 353–358. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.035.
13. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С.А. Божкова, А.Р. Касимова, Р.М. Тихилов, Е.М. Полякова, А.Н. Рукина, В.В. Шабанова, В.Н. Ливенцов // Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 4. С. 20–31. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31>.
14. Marciano-Lozada M., Molero-Leon S. 7 Years of Experience in Osteomyelitis Management in Caracas, Venezuela // Cohesive J. Microbiol. Infect. Dis. 2018. Vol. 2, No 1. P. 1–9. DOI: 10.31031/CJMI.2018.02.000530.
15. Дахер З.Р. Анализ ассоциаций микроорганизмов при остеомиелите трубчатых костей // Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2016. Т. 4. С. 30–31.
16. Шипицына И.В., Осипова Е.В. Биопленкообразующая способность выделенных из ран больных хроническим остеомиелитом штаммов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* и их ассоциаций, полученных in vitro // Успехи современного естествознания. 2014. № 11 3. С. 18–21.
17. Митрофанов В.Н., Гординская Н.А. Фенотип антибиотикорезистентности возбудителей перипротезной инфекции как основа выбора рационального антимикробного лечения // Медицинский альманах. 2017. № 4 (49). С. 72–75.
18. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study / N. Benito, M. Franco, A. Ribera, A. Soriano, D. Rodriguez-Pardo, L. Sorlí, G. Fresco, M. Fernández-Sampedro, M. Dolores del Toro, L. Guío, E. Sánchez-Rivas, A. Bahamonde, M. Riera, J. Esteban, J.M. Baraia-Etxaburu, J. Martínez-Alvarez, A. Jover-Sáenz, C. Dueñas, A. Ramos, B. Sobrino, G. Euba, L. Morata, C. Pigrau, P. Coll, I. Mur, J. Ariza; REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections // Clin. Microbiol. Infect. 2016. Vol. 22, No 8. P. 732.e1–732.e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.004.
19. *Staphylococcus aureus* and methicillin resistance in Switzerland: regional differences and trends from 2004 to 2014 / F. Olearo, W.C. Albrich, N. Vernaz, S. Harbarth, A. Kronenberg; Swiss Centre For Antibiotic Resistance Anresis // Swiss Med. Wkly. 2016. Vol. 146. P. w14339. DOI: 10.4414/smww.2016.14339.
20. Рациональное использование антибиотиков в лечении посттравматического остеомиелита с учетом динамики изменения резистентности / В.И. Петухов, В.П. Булавкин, В.К. Окулич, Ф.В. Плотников // Новости хирургии. 2012. Т. 20, № 1. С. 71–79.
21. Булавкин В.П., Окулич В.К., Конопелько Е.А. Антибактериальная терапия хронического остеомиелита длинных трубчатых костей // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000. № 3. С. 48–53.

22. Способность стафилококков различных видов к образованию биопленок и их воздействие на клетки человека / М.А. Корниенко, В.Н. Копыльцов, Н.В. Шевлягина, Л.В. Диденко, Л.А. Любасовская, Т.В. Припутневич, Е.Н. Ильина // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. № 1. С. 18-25. DOI: 10.18821/0208-0613-2016-34-1-18-25.
23. Шлепотина Н.М., Плоткин Л.Л., Белов В.В. Микробиологическое и клиническое значение биопленочных инфекций (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2014. № 4 (118). С. 106-112.
24. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Маянский Н.А. Матрикс микробных биопленок // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18, № 1. С. 9-19.
25. Plata K., Rosato A.E., Wegrzyn G. Staphylococcus aureus as an infectious agent: overview of biochemistry and molecular genetics of its pathogenicity // Acta Biochim. Pol. 2009. Vol. 56, No 4. P. 597-612.
26. Otto M. Molecular basis of Staphylococcus epidermidis infections // Semin. Immunopathol. 2012. Vol. 34, No 2. P. 201-214. DOI: 10.1007/s00281-011-0296-2.
27. Иммунобиологические особенности бактериальных клеток медицинских биопленок / В.М. Бондаренко, В.А. Бехало, Е.В. Сысолятина, Е.В. Нагурская // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010. № 4. С. 97-105.
28. Influence of dynamic conditions on biofilm formation by staphylococci / S. Stepanović, D. Vuković, P. Jezek, M. Pavlović, M. Svabic-Vlahović // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2001. Vol. 20, No 7. P. 502-504. DOI: 10.1007/s100960100534.
29. Краева Л.А., Ценева Г.Я. Изменение чувствительности к антибиотикам у микроорганизмов рода *Corynebacterium* в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Здоровье населения и среда обитания. 2011. № 2 (215). С. 25-27.
30. Харсеева Г.Г., Воронина Н.А. Факторы патогенности *Corynebacterium non diphtheriae* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. № 3. С. 97-104.

Статья поступила в редакцию 11.11.2020; одобрена после рецензирования 27.05.2021; принята к публикации 26.01.2022.

The article was submitted 11.11.2020; approved after reviewing 27.05.2021; accepted for publication 26.01.2022.

#### Информация об авторах:

1. Ирина Владимировна Шипицына – кандидат биологических наук, ivschimik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2012-3115>;
2. Елена Владимировна Осипова – кандидат биологических наук, E-V-OsipovA@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2408-4352>.

#### Information about the authors:

1. Irina V. Shipitsyna – Candidate of Biological Sciences, ivschimik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2012-3115>;
2. Elena V. Osipova – Candidate of Biological Sciences, E-V-OsipovA@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2408-4352>.