

© Группа авторов, 2005

Чувствительность к антибактериальным препаратам грамотрицательных бактерий, выделенных у больных хроническим остеомиелитом

Л.В. Розова, З.С. Наumenко, Н.М. Ключин

Sensitivity to the antibacterial preparations of gram-negative bacteria, isolated in patients with chronic osteomyelitis

L.V. Rozova, Z.S. Naumenko, N.M. Kliushin

Государственное учреждение

Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова, г. Курган (генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

В условиях стационара специализированного отделения гнойной ортопедии у больных хроническим остеомиелитом определены наиболее часто встречающиеся грамотрицательные бактерии. Выявлены восемь видов представителей грамотрицательных микроорганизмов, из них *Ps.aeruginosa* и *Proteus* spp. являются основными возбудителями. Определены наиболее эффективные антибиотики в отношении грамотрицательных микроорганизмов — имипенем, амикацин, ципрофлоксацин и цефалоспорины III поколения. Сравнительная характеристика действия цефалоспоринов указывает на снижение клинического эффекта цефалоспоринов I поколения, тогда как цефалоспорины III поколения сохраняют высокую эффективность в указанном отделении.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, грамотрицательные бактерии, антибиотикочувствительность.

The most common gram-negative bacteria were revealed in in-patients with chronic osteomyelitis in the conditions of specialized purulent orthopaedic department. Eight species of gram-negative microorganisms were found, among which *Ps.aeruginosa* and *Proteus* spp. were the main agents. The most effective antibiotics were determined regarding the gram-negative microorganisms — imipeneme, amikacinum, ciprofloxacin and cephalosporins of III generation. The comparative characteristic of the action of cephalosporins demonstrates decrease of the clinical effects of I-generation cephalosporins, while III-generation cephalosporins hold their high effectiveness in the department mentioned.

Keywords: chronic osteomyelitis, gram-negative bacteria, antibiotic sensitivity.

ВВЕДЕНИЕ

В результате селективного действия антибактериальных препаратов и эволюции микробов происходят значительные изменения в структуре возбудителей гнойной хирургической инфекции. Данные литературы последних лет свидетельствуют о возросшем удельном весе различных грамотрицательных бактерий, среди которых преобладает синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), встречается протей (*Proteus* spp.) и прочие представители семейства Enterobacteriaceae [1-5].

Как известно, резистентность патогенных микроорганизмов в течение последних двух десятилетий стала повсеместной проблемой, и на ее развитие влияет антибиотическое воздействие. В связи с появлением в последние годы в клинической практике антибактериальных препаратов новых групп с расширенным спектром антимикробной активности, существенно улучшились возможности адекватного лечения тяжелых инфекций в ста-

ционаре. Однако реального прогресса в результатах антибактериальной терапии госпитальных инфекций не отмечается [6].

Это связано с неуклонным ростом числа антибиотикорезистентных штаммов, так как неправильное использование антибактериальных препаратов влечет к мутациям бактерий и появлению множества новых штаммов с приобретенной полирезистентностью [7].

Данные о распространенности устойчивых микроорганизмов на территории России часто значительно различаются и зависят от географического района их выделения, от профиля стационара, категории обследуемых больных. До настоящего времени большинство врачей получают скудную информацию о свойствах микробов, которые циркулируют в их регионе. Как результат — доступные показатели только частично помогают в выборе эффективной антибиотикотерапии. Вместе с тем, в работах многих научных центров показано, что чувстви-

тельность к антибиотикам имеет индивидуальный характер даже у бактерий, циркулирующих в различных городах [4, 8].

Целью нашего исследования явилась оценка частоты встречаемости грамотрицательных бактерий у больных хроническим остеомиелитом, лечившихся в отделении гнойной ортопедии

Российского научного центра “Восстановительная травматология и ортопедия” и определение их чувствительности к более стабильным в присутствии бета-лактамаз антибиотикам (аминогликозидам, фторхинолонам, карбапенемам) и цефалоспорином.

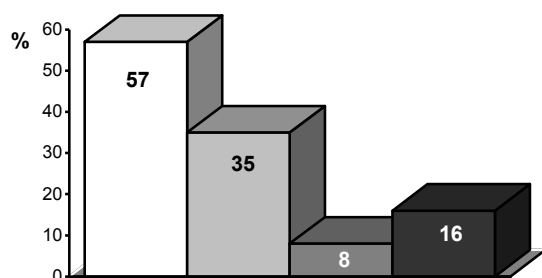
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе специализированного отделения гнойной ортопедии Российского научного центра “Восстановительная травматология и ортопедия” в 2002 г. Проанализировано 138 проб отделяемого из ран и свищей у 37 больных хроническим остеомиелитом. Выделение и родовую идентификацию бактериальных культур проводили согласно руко-

водствам [9, 10]. Видовая идентификация бактерий осуществлялась с использованием бактериологического анализатора “ATB Expression” фирмы “BioMerieux” (Франция). Спектр чувствительности к антибиотикам определяли методом диффузии в агар с использованием стандартных дисков и среды АГВ [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных бактериологического обследования пациентов с хроническим остеомиелитом установлено, что у 43 % больных инфекционный процесс протекал с участием различных видов грамотрицательных микроорганизмов (рис. 1). В исследованном материале *Ps. aeruginosa* и *Proteus* spp. обнаружены в 35 % и 8 % случаев соответственно, прочие грамотрицательные бактерии – в 16 %.



- Больные, не инфицированные грамотрицательными бактериями
- Больные, инфицированные *Pseudomonas aeruginosa*
- Больные, инфицированные *Proteus* spp.
- Больные, инфицированные прочими грамотрицательными бактериями

Рис.1. Инфицированность больных хроническим остеомиелитом грамотрицательными бактериями (в % от общего числа обследованных)

По результатам ретроспективного анализа, количество протей от общего числа выделенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов снизилось с 12,1 % (1992 г.) до 3,6 % (2002 г.), но, несмотря на это, он остается в числе основных возбудителей и занимает второе место среди грамотрицательных бактерий, тогда как *Ps.aeruginosa* занимает главенствующее положение. Частота встречаемости синегнойной палочки возросла с 12,6 % (1992 г.) до 16,6 % (2002 г.).

Прочие грамотрицательные микроорганизмы (*Alcaligenes* spp., *Klebsiella* spp., *Xanthomonas* sp., *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*) выделялись в единичных случаях.

В 35 из 137 исследованных проб, взятых у больных на этапах лечения, выделено 42 штамма грамотрицательных бактерий, которые обнаруживались как в монокультуре, так и в ассоциациях. Значительная часть изолятов (66,7 %) относилась к *Ps.aeruginosa*, из них восемь штаммов (28,6 %) были выделены в монокультуре.

Ps.aeruginosa и ряд других грамотрицательных бактерий (род *Enterobacter*, род *Serratia*) обладают способностью продуцировать бета – лактамазы I типа. При возникновении спонтанных генетических мутаций нестабильные антибиотики, инактивирующиеся ферментами I типа, ингибируют чувствительные немутантные штаммы микроорганизмов, но при этом позволяют размножаться устойчивым мутантным штаммам, которые становятся преобладающей флорой [6]. Видимо, по этим причинам синегнойная палочка очень часто встречается в патологическом материале больных хроническим остеомиелитом.

Штаммы протей обнаруживали значительно реже – в 14,3 % от числа выделенных грамотрицательных бактерий, причем 66,7% изолятов были идентифицированы как *Proteus mirabilis*. Единичные случаи выделения прочих представителей грамотрицательной микрофлоры (*Alcaligenes* spp., *Klebsiella* spp., *Xanthomonas* spp., *E.coli*, *E.cloacae*, *S.marcescens*) в сумме составляли 19 %.

Среди представителей грамотрицательной микрофлоры выявлены двухкомпонентные ассоциации: *Ps.aeruginosa* + *Proteus* spp. – 11,4 %

случаев, *Ps. aeruginosa* + *E.coli* – 2,9 %, *Proteus* spp. + *Klebsiella* sp – 2,9 %, *A. faecalis* + *S. marcescens* – 2,9 %. Отметим, что одним из компонентов данных ассоциаций были бактерии, способные продуцировать плазмидные бета-лактамазы (*Ps.aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *S. marcescens*). С.В. Яковлев в своих работах отмечает, что плазмидные бета-лактамазы расширенного спектра ограничивают активность не только пенициллинов, но и цефалоспоринов III и частично IV поколения [6].

С учетом природной резистентности у клинических изолятов определяли чувствительность к действию аминогликозидов, фторхинолонов, карбапенемов, цефалоспоринов I и III поколений. При анализе результатов изучения антибиотикочувствительности выделенных штаммов рассмотрены данные о грамотрицательных микроорганизмах наиболее часто встречающихся при хроническом остеомиелите: *Ps. aeruginosa* и *Proteus* spp.

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что наиболее высоким уровнем активности против грамотрицательных бактерий отличался имипенем, относящийся к группе карбапенемов. Все выделенные штаммы *Proteus* spp., *Klebsiella* sp., *Xanthomonas* sp., *E.coli*, *E.cloaceae* и 92,3 % штаммов *Ps.aeruginosa* были чувствительны к действию этого препарата. Известно, что приобретенная устойчивость к имипенему возникает редко, и уровень резистентности бактерий к имипенему существенно не возрастает в течение нескольких лет применения препарата, так как он является устойчивым к воздействию большинства бета-лактамаз грамотрицательных

микроорганизмов [12, 13, 14].

Возбудители характеризовались высокой чувствительностью к действию протестированного аминогликозида - амикацина. Резистентных штаммов *Ps. aeruginosa* к данному препарату не выявлено. Чувствительность *Proteus* spp. и прочих грамотрицательных бактерий к действию амикацина наблюдалась у более чем 80 % изученных культур. Высокой эффективностью отличался цiproфлорксацин: к его действию были чувствительны 100 % изолированных штаммов *Proteus* spp. и 62,5 % – прочих грамотрицательных бактерий. Чувствительность *Ps. aeruginosa* к цiproфлорксацину составила 71,4 %, в том числе 7,1 % – умеренно чувствительные штаммы.

К цефалоспорином I поколения в среднем были резистентны более 85 % выделенных штаммов грамотрицательных бактерий. К цефазолину устойчивы 83,3-96,4 % *Ps.aeruginosa*, *Proteus* spp. и прочих изолированных микроорганизмов, к цефалексину 66,4 – 89,3 %. Среднее количество резистентных штаммов к действию цефалоспоринов III поколения значительно ниже – 19 %. К этим антибиотикам еще сохраняется хорошая чувствительность. К действию цефотаксима были чувствительны и умеренно чувствительны 66,7 % штаммов *Ps.aeruginosa*, 83,3 % – прочих бактерий и 75 % штаммов *Proteus* spp. Суммарное количество чувствительных и умеренно чувствительных штаммов к действию другого цефалоспоринона – цефтазидима – составляло 100 % у *Proteus* spp., 86,6 % – у *Ps.aeruginosa* и 75 % у прочих бактерий.

Таблица 1

Антибиотикочувствительность* грамотрицательных микроорганизмов, выделенных у больных хроническим остеомиелитом

Антибиотики	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				<i>Proteus</i> spp.				Прочие			
	абс	S %	I %	R %	абс	S %	I %	R %	абс	S %	I %	R %
Бета-лактамы												
Цефалоспорины												
Цефазолин – I**	28	3,6	-	96,4	6	-	16,7	83,3	8	-	12,5	87,5
цефалексин – I**	28	10,7	-	89,3	6	33,3	-	66,4	8	12,5	-	87,5
цефотаксим – III**	18	27,8	38,9	33,3	4	75,0	-	25,0	6	66,6	16,7	16,7
цефтазидим – III**	28	68,7	17,9	14,3	6	83,3	16,7	-	8	75,0	-	25,0
Карбапенемы												
имипенем	13	92,3	-	7,7	3	100	-	-	4	100	-	-
Фторхинолоны												
ципрофлорксацин	28	64,3	7,1	28,6	6	100	-	-	8	62,5	-	37,5
Аминогликозиды												
амикацин	28	96,4	3,6	-	6	83,3	-	16,7	8	75,0	12,5	12,5

Примечание: * – % чувствительных штаммов, ** – поколение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные лабораторные исследования показали, что основными возбудителями среди грамотрицательных бактерий, выделенных у больных хроническим остеомиелитом, лечен-

ных в отделении гнойной ортопедии РНЦ «ВТО» в 2002 г., являются *Ps.aeruginosa* и *Proteus* spp. Наиболее эффективным антибиотиком в отношении *Ps.aeruginosa* и других грамотри-

цательных микроорганизмов остается имипенем, к действию которого чувствительны 92,3-100 % исследованных штаммов. Амикацин и ципрофлоксацин, как более стабильные антибиотики в присутствии бета-лактамаз, имеют также высокую эффективность: к этим препаратам чувствительны 63-100 % изолированных культур.

Сравнительная характеристика цефалоспоринов I и III поколений показывает, что цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин) утратили клиническую эффективность, так как большое количество штаммов (66-96 %) резистентно к их действию. В то же время це-

фотаксим и цефтазидим ингибировали рост 66,7-85,7 % изученных штаммов, что свидетельствует о сохранении в настоящее время хорошей чувствительности граммотрицательных бактерий, выделенных у больных отделения гнойной ортопедии, к действию цефалоспоринов III поколения. Приведенные данные дают возможность проводить более адекватную антибактериальную терапию, поскольку имеющиеся сведения в литературе позволяют проследить только тенденцию изменения чувствительности бактерий, но не дают правильных представлений об их свойствах в каждом регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основные принципы лечения больных хроническим остеомиелитом длинных костей / Ю.А. Амирасламов, А.М. Светухин, В.А. Митиш и др. // Вестник хирургии. – 2000. – Т. 159, № 2. – С. 91-96.
2. Жамагорцян, Л.М. Некоторые вопросы бактериологической обсемененности минно-взрывных ран /Л.М. Жамагорцян // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: Материалы науч. конф. – Н. Новгород, 2001. - Ч.1. - С.152-153.
3. Честнова, Т.В. Условно-патогенные микроорганизмы при гнойно-воспалительных процессах /Т.В. Честнова // Внутрибольничные инфекции – проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. – М., 1999. - С.263 - 264.
4. Черненькая, Т.В. Чувствительность энтеробактерий к бета-лактамным антибиотикам / Т.В. Черненькая // Антибиот. и химиотер. – 2000. - Т. 45, № 4. – С. 28-29.
5. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study / J.L Vincent, B.J. Bihari, P.M. Suter et al. // JAMA. – 1995. - Vol. 274, N 8. – P. 639-644.
6. Яковлев, С.В. Имипенем. Оценка роли препарата при антибактериальной терапии тяжелых госпитальных инфекций /С.В. Яковлев //Антибиот. и химиотер. – 1999. - Т. 44, № 5. – С. 33-38.
7. Некоторые дискуссионные вопросы современной антибиотикотерапии в педиатрии и детской хирургии / М.Р. Рокицкий, А.А. Ахунзянов, П.Н. Гребнев и др. //Детская хирургия. – 1999. - №2. – С. 4-6.
8. Тец, В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Заболевания дыхательной системы / В.В. Тец. – СПб.: Эскулап, 2003. – С. 3-4.
9. Микробиологическая диагностика раневых инфекций в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота: Метод. рекомендации /Сост.: В.М. Добрынин, И.А. Добрынина, В.В. Кацалуха и др.; НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. - СПб., 1999. – 62 с.
10. Усовершенствование методов бактериологического исследования при «роящихся» формах протей: Метод. рекомендации /Сост.: Л.В. Розова, С.А. Паевский. – Курган, 1991. – 13 с.
11. Сидоренко, С.В. Антибиотикограмма: диско – диффузионный метод. Интерпретация результатов / С.В. Сидоренко, В.Е. Колупаев. – М., 1999. – 8 с.
12. Balfour, J.A. Imipenem/cilastatin: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections / J.A. Balfour, H.M. Bryson, R.N. Brogden // Drugs. - 1996. - Vol. 51, N 1. – P. 99-136.
13. Эффективность имипенема / циластатина в комплексной терапии тяжелых анаэробно-аэробных инфекций костей и мягких тканей / С.В. Горюнов, Д.В. Ромашов, Д.А. Бутившенко и др. // Хирургия. – 2002. - №7. – С. 50-56.
14. Структура и чувствительность к антибиотикам возбудителей внебольничных инфекционных заболеваний бактериальной природы у детей / Г.А. Самсыгина, Т.А. Дудина, М.А. Корнюшин, Н.В. Овечкина // Антибиот. и химиотер. – 2000. - Т. 45, № 3. – С. 15-19.

Рукопись поступила 03.12.03.