

## **Лекарственная устойчивость и частота выделения бактерий рода *Proteus* у больных хроническим остеомиелитом**

**Л.В. Розова, З.С. Науменко, Н.М. Ключин, А.М. Аранович**

### ***Drug resistance and discharge rate of *Proteus* bacteria in patients with chronic osteomyelitis***

**L.V. Rozova, Z.S. Naoumenko, N.M. Kliushin, A.M. Aranovich**

Государственное учреждение науки

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)

---

Изучены частота выделения и чувствительность к антибиотикам 218 штаммов *Proteus* spp., выделенных у больных хроническим остеомиелитом. Показано, что из 17 тестируемых антибиотиков наибольшей активностью обладают цефотаксим, цефтазидим, амикацин и ципрофлоксацин. Сравнительный анализ полученных данных с данными 1982-1983 гг. показал, что частота выделения протеев у больных хроническим остеомиелитом к 2000-2001 гг. снизилась на 29,7%.

**Ключевые слова:** хронический остеомиелит, микробиологическое исследование, *Proteus* spp., *P. mirabilis*, антибиотикочувствительность.

Discharge rate and antibiotic sensitivity of 218 strains of *Proteus* spp. in patients with chronic osteomyelitis were studied. Out of 17 tested antibiotics Cefotaxim, Ceftazidim, Amikacin and Ciprofloxacin are shown to have the highest activity. Comparative analysis of the data obtained with the data of 1982-1983 demonstrated, that *Proteus* discharge rate in patients with chronic osteomyelitis 29,7% decreased by 2000-2001.

**Keywords:** chronic osteomyelitis, microbiological study, *Proteus* spp., *P. mirabilis*, antibiotic sensitivity.

---

#### **ВВЕДЕНИЕ**

В структуре последствий гнойных осложнений после ортопедо-травматологических операций остеомиелит занимает одно из ведущих мест. Данные литературы последних лет свидетельствуют, что в возникновении гнойно-воспалительных заболеваний значительно возросла роль грамотрицательных микроорганизмов. Особую актуальность приобретают инфекции, вызванные условно-патогенными грамотрицательными микроорганизмами, включая бактерии рода *Proteus*. Показано, что при острых гнойных процессах протей выявляется в монокультуре у 3,4% больных, а при хронических гнойных процессах этот показатель возрастает до 26,2% [2, 3, 6, 14].

Микрофлора остеомиелитического очага имеет полимикробный характер. Протей, находясь в ране с другими возбудителями, усугубляет тяжесть гнойного процесса и способствует отягощению инфекции. Микробный синергизм может быть направлен против лечебных препаратов или снижать резистентность организма [11]. Намавар и сотрудники продемонстрирова-

ли, что *Bacteroides fragilis*, выделяя во внешнюю среду особые вещества, защищает в смешанной культуре *P. mirabilis* от бактерицидного действия человеческих лейкоцитов [15]. В то же время протей, обладающий высокой резистентностью к антибиотикам, защищает чувствительные бактерии от действия антибактериальных препаратов.

В этиологии внутрибольничной инфекции основное значение имеют штаммы с множественной лекарственной устойчивостью. Известно, что структура антибиотикорезистентности возбудителей различается в зависимости от географического района их выделения и меняется с течением времени [13]. Сведения о распространенности устойчивых микроорганизмов на территории России значительно различаются в зависимости от профиля стационара и категории обследуемых больных. Так, например, чувствительность *Proteus* spp. к одному из широко распространенных антибиотиков — ампициллину — варьирует от 0 до 58,9% [10, 13].

В связи с изложенным выше, цель настоящей-

го исследования – оценка частоты выделения бактерий рода *Proteus* у больных хроническим остеомиелитом в крупном ортопедо-

травматологическом стационаре и характеристика чувствительности клинических штаммов к лекарственным препаратам.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения гнойной ортопедии Российского научного центра “Восстановительная травматология и ортопедия” (РНЦ “ВТО”), г. Курган. Отделение развернуто на 70 коек и специализируется на лечении больных с гнойной инфекцией опорно-двигательного аппарата. Обследование проводилось в 2000-2001 гг. Полученные результаты сравнивались с имеющимися в лаборатории данными 1982-1983 гг. В общей сложности из

683 проб отделяемого ран и свищей больных хроническим остеомиелитом выделено 218 штаммов *Proteus* spp., которые послужили объектом исследования. Выделение, родовую и видовую идентификацию бактериальных культур проводили согласно руководствам [4, 12]. Чувствительность к антибиотикам определяли методом диффузии в агар с использованием стандартных дисков и среды АГВ [7].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1982-1983 гг. бактерии рода *Proteus* были обнаружены в 184 пробах из 467 исследованных, что составило 39,4%. Протей был изолирован у 47,3% лечившихся больных. Подавляющее большинство культур (83,7%) по комплексу признаков относилось к виду *P. mirabilis*. Кроме этого вида были выявлены *P. morganii* (7,6%), *P. vulgaris* (6,5%) и *P. rettgeri* (1,6%). К 2000-2001 гг. частота выделяемости протей снизилась – протей был обнаружен в 19% исследованных проб у 17,6% больных. Видовой спектр изолированных штаммов изменился незначительно: так же, как и 20 лет назад, среди выделенных штаммов преобладал *P. mirabilis*, однако удельный вес этого вида еще более возрос и составил 94%, одновременно снизилась частота встречаемости других видов (*P. vulgaris* – 3% и *P. penneri* – 3%).

Заслуживает внимания тот факт, что феномен «роения», клиническая значимость которого полностью не выяснена, наблюдался у 8% штаммов, изолированных в 1982-1983 гг., тогда как в 2000-2001 гг. эта особенность была характерна почти для всех (94,3%) изученных штаммов.

Основу лечения гнойно-воспалительных заболеваний, вызываемых представителями семейства *Enterobacteriaceae*, к которому относится род *Proteus*, в настоящее время составляют бета-лактамы антибиотиков. Для энтеробактерий характерно широкое распространение устойчивости, связанной с продукцией бета-лактамаз (плазмидных широкого и расширенного спектров, а также хромосомных) [7]. Для *P. mirabilis* характерна продукция плазмидной бета-лактамазы класса А. Плазмиды с геном резистентности склонны к быстрому распространению. Клиницисты отмечают, что формирование резистентности госпитальных штаммов микроорганизмов, обусловленной продукцией бета-лактамаз, к традиционным бета-лактамам пре-

паратам значительно снижает эффективность лечения больных с различными гнойными инфекциями. Это группа больных с обширными посттравматическими ранами, трофическими язвами, хроническим остеомиелитом и пр., длительно получающих антибактериальную терапию в стационарных условиях [5].

Для полной характеристики чувствительности/резистентности к лекарственным препаратам бактерий, выделенных у больных в 2000-2001 гг., было протестировано 17 антибиотиков (табл. 1).

Изученные штаммы протеев проявили резистентность к действию следующих β-лактамов антибиотиков: бензилпенициллину, ампициллину – 100% культур, карбенициллину – 66,7% и пиперациллину – 54,5% культур. Устойчивость к цефазолину и цефалексину – цефалоспорины I поколения – составила соответственно 64,3% и 85,7%.

В то же время была отмечена высокая активность цефалоспоринов III поколения, содержащих ингибиторы, способные подавлять плазмидные бета-лактамазы широкого спектра класса А. Все изученные штаммы протеев проявили чувствительность к действию цефотаксима и цефтазидима: соответственно в 15,4% и 21,4% – умеренную, в остальных случаях – высокую.

Чувствительность протеев к аминогликозидам различалась в зависимости от препарата, как это видно из данных, представленных в таблице. Высокой активностью против представителей *Proteus* обладал амикацин. Отметим, что не выявлено ни одного штамма, резистентного к этому препарату. Из литературных источников известно, что аминогликозиды обладают мощным и более быстрым, чем бета-лактамы антибиотиками, бактерицидным действием. Они активно проникают через клеточную мембрану микробной клетки, вызывая нарушение синтеза белка микробной клетки и ее гибель [8].

Таблица 1

Чувствительность к антибиотикам бактерий рода *Proteus*, выделенных у больных хроническим остеомиелитом в 2000-2001 гг.

| Антибиотики             | Всего изучено штаммов | S    |      | I    |      | R    |      |
|-------------------------|-----------------------|------|------|------|------|------|------|
|                         |                       | абс. | %    | абс. | %    | абс. | %    |
| <b>Бета-лактамы</b>     |                       |      |      |      |      |      |      |
| Пенициллины             |                       |      |      |      |      |      |      |
| бензилпенициллин        | 51                    | -    | -    | -    | -    | 51   | 100  |
| ампициллин              | 14                    | -    | -    | -    | -    | 14   | 100  |
| карбенициллин           | 3                     | -    | -    | 1    | 33,4 | 2    | 66,6 |
| азлоциллин              | 4                     | 2    | 50   | 1    | 25   | 1    | 25   |
| пиперациллин            | 11                    | 4    | 36,4 | 1    | 9,1  | 6    | 54,5 |
| Цефалоспорины           |                       |      |      |      |      |      |      |
| первого поколения       |                       |      |      |      |      |      |      |
| цефазолин               | 14                    | 2    | 14,3 | 3    | 21,4 | 9    | 64,3 |
| цефалексин              | 14                    | -    | -    | 2    | 14,3 | 12   | 85,7 |
| третьего поколения      |                       |      |      |      |      |      |      |
| цефотаксим              | 29                    | 24   | 82,8 | 5    | 17,2 | -    | -    |
| цефтазидим              | 14                    | 11   | 78,6 | 3    | 21,4 | -    | -    |
| <b>Аминогликозиды</b>   |                       |      |      |      |      |      |      |
| канамицин               | 50                    | 7    | 14,0 | 6    | 12,0 | 37   | 74,0 |
| гентамицин              | 51                    | 24   | 47,0 | 3    | 6,0  | 24   | 47   |
| амикацин                | 13                    | 13   | 100  | -    | -    | -    | -    |
| <b>Тетрациклины</b>     |                       |      |      |      |      |      |      |
| тетрациклин             | 51                    | 2    | 3,9  | 2    | 3,9  | 47   | 92,2 |
| <b>Полимиксины</b>      |                       |      |      |      |      |      |      |
| полимиксин              | 50                    | 1    | 2,0  | 1    | 2,0  | 48   | 96,0 |
| <b>Хинолоны</b>         |                       |      |      |      |      |      |      |
| ципрофлоксацин          | 40                    | 235  | 85,7 | 2    | 5,0  | 3    | 7,5  |
| <b>Линкозамыны</b>      |                       |      |      |      |      |      |      |
| линкомицин              | 37                    | -    | -    | -    | -    | 37   | 100  |
| <b>Другие препараты</b> |                       |      |      |      |      |      |      |
| хлорамфеникол           | 40                    | 3    | 7,5  | 2    | 5,0  | 35   | 87,5 |

Примечание: S – чувствительные; I – умеренно чувствительные; R – устойчивые.

Активным антибиотиком в отношении *Proteus* spp. являлся ципрофлоксацин, относящийся к хинолонам: к нему были чувствительны 92,5% изолятов. Однако исследователи отмечают, что повсеместное использование фторхинолонов, начиная с 1993 года, привело к появлению резистентности к ципрофлоксацину и офлоксацину [1]. Резистентность к фторхинолонам опосредуется аминокислотными заменами в бактериальных ферментах, приводящими к накоплению мутаций и снижению активности фторхинолонов. Гены ферментов локализованы на хромосоме, следовательно, распространение резистентности происходит преимущественно на фоне мощного селективного прессинга антимикробными препаратами. При отсутствии препарата резистентные клоны, как правило, вытесняются чувствительными. В связи с этим во избежание снижения клинической эффективности фторхинолонов рекомендуется комплекс мероприятий по ограничению их применения на догоспитальном этапе.

К хлорамфениколу, тетрациклину, полимиксину, линкомицину оказались резистентны 88 – 100% штаммов.

Сравнительный анализ лекарственной устойчивости протеев к действию антибактериальных препаратов, тестирувавшихся как в 1982-1983 гг., так и в 2000-2001 гг. показал, что частота выделения резистентных штаммов либо значительно

возросла, либо не изменилась и осталась на высоком уровне (рис. 1). Так, если в начале 80-х годов штаммы, устойчивые к ампициллину, являлись в 31% случаев, то в 2000-2001 гг. все изученные штаммы были резистентны к этому препарату. На 60,6% увеличилась частота выделения штаммов, устойчивых к действию карбенициллина, на 34% – к действию гентамицина. За 20 лет еще более снизилась эффективность линкомицина, левомицетина и полимиксина. Не эффективны в отношении протеев бензилпенициллин, тетрациклин. Отметим, что по результатам сходного исследования, проведенного в отделении гнойной ортопедии РНЦ «ВТО» в начале 1990-х годов, протеи характеризовались также низкой чувствительностью к антибиотикам, однако к действию ряда препаратов (ампициллин, карбенициллин, канамицин) от 37 до 43% изолированных штаммов сохраняли чувствительность, а гентамицин был одним из самых активных препаратов и подавлял рост 90% штаммов [6], тогда как в настоящее время к этому антибиотику проявляют хорошую чувствительность лишь 47% штаммов. Подобные результаты свидетельствуют о динамичном формировании резистентности бактерий в условиях стационара. Мониторинг чувствительности протеев к антибактериальным препаратам, проводимый в клинических лабораториях, позволяет своевременно оценить уровень лекарственной устойчивости этого возбудителя и

является обоснованием для изменения схемы антибиотикотерапии больных хроническим остеомиелитом.

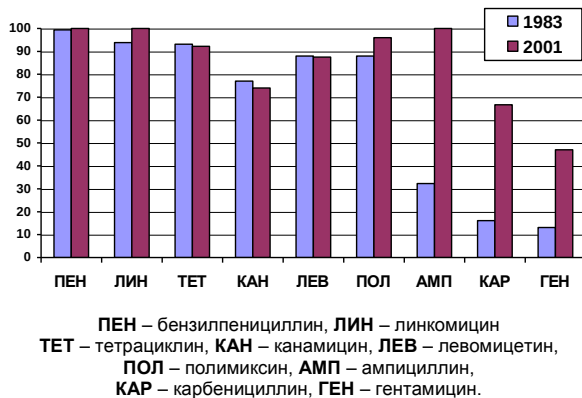


Рис. 1. Устойчивость изолятов *Proteus* spp. у больных хроническим остеомиелитом к действию антибиотиков (% резистентных штаммов)

Таким образом, несмотря на то, что в последние годы были внедрены в клиническую практику новые антибактериальные препараты с различными, порой уникальными фармакологическими свойствами (защищенные пенициллины, цефалоспорины III и IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны, новые макролиды и др.), прогресс медицинской науки незамедлительно сказался на эволюции микроорганизмов и способствовал появлению полирезистентных штаммов. По результатам бактериологического обследования можно констатировать резистент-

ность протей к большинству изученных препаратов. Общеизвестно, что грамотрицательные бактерии в целом более устойчивы, чем грамположительные, к антибактериальным агентам и вообще ксенобиотикам. Эту «присущую от природы» относительную резистентность грамотрицательных бактерий принято объяснять наличием в их оболочке дополнительного барьера проницаемости – внешней мембраны [9, 16]. Длительное сохранение гнойного очага, бессистемное применение антибактериальных препаратов неизбежно приводит к селекции в остеомиелитическом очаге госпитальной флоры, резистентной к традиционно используемым группам антибиотиков. Высокая устойчивость к антибактериальным препаратам характеризует протей как опасного и проблемного возбудителя, особенно при продолжительной госпитализации пациентов в условиях стационара.

Проведенное исследование показало, что бактерии рода *Proteus*, выделяемые у больных хроническим остеомиелитом, сохраняют высокую чувствительность к действию цефотаксима, цефтазидима, амикацина и ципрофлоксацина. При эмпирической терапии (до получения данных микробиологического исследования у конкретного больного) представляется нецелесообразным применение антибиотиков «старого» поколения в связи с риском инфекции, вызванной устойчивыми возбудителями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бачинская Е.Н. Возбудители внебольничных пневмоний на пороге нового тысячелетия // Антибиотики и химиотер. - 2000. - Т. 45, № 11. - С. 21-28.
2. Карабак В.И. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций (на примере отделения реанимации и интенсивной терапии) // Антибиотики и химиотер. - 2000. - Т. 45, № 3. - С. 21.
3. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. - М.: Медицина, 1990. - С. 153-155.
4. Приказ N 535 МЗ СССР Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. - М., 1985. - 126 с.
5. Применение аугментина (амоксиклав/клавуланат) и тimentина (тикарциллин-клавуланат) при лечении гнойных ран кожи и мягких тканей / Л.А. Блатун, В.П. Яковлев, Л.С. Пучкова и др. // Антибиотики и химиотер. - 2000. - Т. 45, № 11. - С. 17-20.
6. Розова Л.В., Аранович А.М., Ключин Н.М. Протеус-инфекция у больных хроническим остеомиелитом // Гений ортопедии. - 1997. - № 2. - С. 73-74.
7. Сидоренко С.В., Колупаев В.Е. Антибиотикограмма: Диско-диффузный метод. Интерпретация результатов. - М., 1999. - С. 4-8.
8. Современные аминогликозиды в хирургической практике: возможности и перспективы / Б.С. Брискин, Н.Н. Хачатрян, З.И. Савченко и др. // Проблема инфекции в интенсивной терапии. Использование современных аминогликозидов: Материалы симпозиума. - М., 1998. - С. 19-25.
9. Созыкин Ю.О., Швеи А.В., Иванов В.П. Антибиотикорезистентность и системы активного выброса ксенобиотиков у бактерий // Антибиотики и химиотерапия. - 1999. - Т. 44, № 9. - С. 3-6.
10. Структура и чувствительность к антибиотикам возбудителей внебольничных инфекционных заболеваний бактериальной природы у детей / Г.А. Самсыгина, Т.А. Дудина, М.А. Корнюшин и др. // Антибиотики и химиотер. - 2000. - Т. 45, № 3. - С. 15-19.
11. Стручков В.И. и др. Гнойная рана / В.И. Стручков, А.В. Григорян, В.К. Гостищев. - М., 1975. - С. 96-99.
12. Усовершенствование методов бактериологического исследования при «роящихся» формах протей: Метод. рекомендации / МЗ РСФСР, ВКНЦ «ВТО»; Сост.: Л.В. Розова, С.А. Паевский. - Курган, 1991. - 15 с.
13. Черненькая Т.В. Чувствительность энтеробактерий к беталактамным антибиотикам // Антибиотики и химиотер. - 2000. - Т. 45, № 4. - С. 28-29.
14. Честнова Т.В. Условно-патогенные микроорганизмы при гнойно-воспалительных процессах // Внутрибольничные инфекции – проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. - М., 1999. - С. 263-264.
15. Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis by mixed anaerobic and aerobic bacteria / F. Namavar, A.M. Verweij-Van Vought, W.A. Vel et al. // J. Med. Microbiol. - 1984. - Vol. 18, N 2. - P. 167-172.
16. Nikaido H. Multidrug efflux pumps of gram-negative bacteria // J. Bact. - 1996. - Vol. 178, N 20. - P. 5853-5859.

Рукопись поступила 09.10.02.