

Распространенность и лекарственная устойчивость *Proteus* spp. в ортопедо-травматологических отделениях

С.И. Швед, З.С. Науменко, Л.В. Розова, Т.С. Шалагинова, Н.М. Ключин

Incidence and drug stability of *Proteus* spp. in orthopaedic-and-traumatological departments

S.I. Shved, Z.S. Naoumenko, L.V. Rozova, T.S. Shalagginova, 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)

Проанализирована частота выделения бактерий рода *Proteus* у больных в ортопедо-травматологических отделениях в период 1997 - 2001 гг. Наибольшая частота выделения протеев отмечена у пациентов отделений открытой травмы, нейрохирургии и гнойной ортопедии. Установлено, что за указанный период снизилась частота выделения протеев у пациентов отделения открытой травмы, тогда как встречаемость протеев у больных нейрохирургического профиля и больных хроническим остеомиелитом остается относительно постоянной. Показано, что наибольшей активностью из тестируемых антибиотиков обладают цефотаксим, цефтазидим и ципрофлоксацин. Высказывается предположение, что протеи могут рассматриваться в качестве индикаторных микроорганизмов, отражающих напряженность противомикробной защиты макроорганизма и глубину инфекционной патологии.

Ключевые слова: ортопедо-травматологические больные, микробиологическое обследование, *Proteus*, антибиотикочувствительность.

The frequency of *Proteus* bacteria isolation in patients of orthopaedic-and-traumatological departments within the period of 1997 - 2001 was analyzed. The highest frequency of protei isolation was noted in patients of the departments of open trauma, neurosurgery and purulent orthopaedics. It was established that within the period mentioned the frequency of protei isolation decreased in patients of the department of open trauma, while protei incidence in neurosurgical patients and in those with chronic osteomyelitis remained relatively constant. It was demonstrated that the highest activity among the antibiotics being tested was noted for cefotaxim, ceftazidim and ciprofloxacin. The supposition is made that protei can be considered as indicatory microorganisms, which reflect the intensity of macroorganism anti-infection protection and the degree of infection pathology.

Keywords: orthopaedic-and-traumatological patients, microbiological examination, *Proteus*, antibiotic sensitivity.

Одной из наиболее значимых проблем современной медицины является инфекционная патология. В травматологии и ортопедии актуальность этого вопроса обусловлена следующими факторами. С одной стороны, инфекция нередко осложняет течение многих форм ортопедо-травматологической патологии вследствие нарушенного иммунного статуса, обусловленного как самой патологией, так и необходимостью применения препаратов иммуномодулирующего действия. С другой стороны, хорошо известно, что стремительное формирование резистентности к антибактериальным препаратам приводит к появлению устойчивых внутрибольничных штаммов микроорганизмов. Выявление новых возбудителей, нарастающая роль условно-патогенной микрофлоры, увеличение числа резистентных микроорганизмов, неполноценность иммунного ответа — все это требует постоянной информированности врача-

травматолога об основных принципах рациональной терапии бактериальных инфекций, сопутствующих либо обуславливающих костно-мышечную патологию.

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о важной роли протеев в возникновении инфекционных осложнений. При бактериологическом обследовании ран у больных, оперированных по поводу хронических гнойных заболеваний, частота выделения представителей рода *Proteus* составляет 10-28% [5, 9, 15]. По наблюдениям Шляпникова и соавторов, *P. mirabilis* в 17% случаев является причиной генерализованных воспалительных процессов у больных в стационарах хирургического профиля [4]. По данным разных авторов, при посттравматических гнойных ранах протеи выделяются у 19,6-27% больных [5, 9]. Развитие остеомиелита приводит к увеличению по сравнению с нагноениями мягких тканей высевает-

мости *Proteus spp.* – в 11,5 раза [1]. В работе В.Д. Мамонтова показано [6], что протей является одной из причин гнойно-септических осложнений после эндопротезирования, причем протей является фактором высокого риска развития гнойного осложнения и факт его обнаружения служит основанием для удаления эндопротеза.

Высокая чувствительность протеев к бета-лактамам антибиотикам позволяла успешно проводить антибактериальную терапию заболеваний, вызываемых протеем в течение нескольких десятилетий, а также предупреждать возможные осложнения посттравматических и послеоперационных ран, вызываемых этими бактериями. Однако несмотря на то, что протей сохраняет чувствительность к бета-лактамам, в последние годы растет число резистентных штаммов, что обусловлено широким распространением устойчивости к антибиотикам, связанной с продукцией бета-лактамаз [3, 4].

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 [14]. Данные 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% [11, 14].

В связи с изложенным выше, цель настоящего исследования – оценка частоты выделения бактерий рода *Proteus* у больных в ортопедо-травматологических отделениях и характеристика чувствительности клинических штаммов к лекарственным препаратам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 1997-2001 гг. на базе ортопедических и травматологических отделений (регуляции роста, патологии кисти и стопы, удлинения длинных костей, патологии тазобедренного сустава, дефектов и опухолевых поражений костей, артроскопии, гнойной ортопедии, сосудистой хирургии, открытой травмы, закрытой травмы, детской травмы и нейрохирургии) Российского научного центра “Восста-

новительная травматология и ортопедия” им. акад. Г.А. Илизарова (РНЦ “ВТО”), г. Курган. Выделение, родовую и видовую идентификацию бактериальных культур проводили согласно руководствам [7,13]. Чувствительность к антибиотикам определяли методом диффузии в агар с использованием стандартных дисков и среды АГВ [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обследованном стационаре протей наиболее часто выявляются в отделениях гнойной травматологии и ортопедии, открытой травме и нейрохирургии (табл. 1).

Таблица 1
Встречаемость бактерий рода *Proteus*
у ортопедо-травматологических больных,
% от общего количества обследованных больных

Источник выделения	Г о д ы				
	1997	1998	1999	2000	2001
Открытая травма:					
число обследованных больных	106	110	89	114	143
Раны	8,5	25,5	20,2	7,9	6,3
Нейрохирургия:					
число обследованных больных	50	39	80	71	84
Раны	4	0	3,8	2,8	6
моча	12	15,4	8,8	12,7	13,1
Раны + моча	8	5,1	2,5	1,4	1,2
Всего инфицированных больных	24	20,5	15	16,9	20,2
Гнойная ортопедия:					
число обследованных больных	97	114	125	124	74
Раны	15,5	9,6	15,2	12,1	17,6

В отделении гнойной ортопедии РНЦ «ВТО» находятся на лечении больные с диагнозом хронический остеомиелит – заболеванием, в этиологии которого важная роль отводится гноерод-

ной микрофлоре, включая *Proteus*. По данным исследователей, протей регулярно выделяется как при гематогенном, так и при посттравматическом остеомиелите у детей и взрослых [12, 16].

По имеющимся у нас данным, частота выделения протеев у больных хроническим остеомиелитом в отделении гнойной ортопедии РНЦ «ВТО» за 20-летний период наблюдений (начиная с 1980 г.) снизилась на 29,7% и к 2001 г. составила 17,6%. Снижение инфицированности больных протеем обусловлено как совершенствованием методов оперативного лечения, так и применением рациональных схем антибиотикотерапии и мерами, предупреждающими развитие внутрибольничной инфекции. Заслуживает внимания тот факт, что феномен “роения”, клиническая значимость которого полностью не выяснена, наблюдался у 94,3% изолированных штаммов. Способность к “роению” в разной степени характерна для всех видов *Proteus*. “Роящиеся” клетки характеризуются повышенным образованием протеаз, уреазы и гемолизина. Считается, что “роящиеся” бактерии – ос-

новая морфологическая форма, способная к адгезии (прилипанию) к паренхиме почечной ткани и эпителию мочевого пузыря, а не “роящиеся”, палочковидные (так называемые “плавающие” клетки) обычно выделяют из различных гнойных и серозно-гнойных экссудатов [8]. У больных в отделении гнойной ортопедии протей выделялись чаще всего в составе микробных ассоциаций (табл. 2), обуславливающих инфекционный процесс.

Таблица 2

Частота выделения протеев (% от общего числа штаммов) в монокультуре и в составе микробных ассоциаций у ортопедо-травматологических больных

Выделение протеев	Годы				
	1997	1998	1999	2000	2001
Открытая травма					
в монокультуре	60	57	44	44	50
в ассоциации	40	43	56	56	50
Нейрохирургия					
в монокультуре	88	80	60	77	72
в ассоциации	12	20	40	23	28
Гнойная ортопедия					
в монокультуре	7	21	18	9	3
в ассоциации	93	79	82	91	97

Среди пациентов травматологического профиля инфицированность протеем наиболее характерна для больных отделения открытой травмы, что было ожидаемо и закономерно. В этом отделении основным источником обнаружения протей являются инфицированные раны. Считается, что фактором, способствующим распространению протей при гнойных инфекциях, является не только его резистентность к антибактериальным препаратам, но и тормозящее влияние продуктов жизнедеятельности протей на другие бактерии и почти полная неспособность лейкоцитов крови фагоцитировать гнойный протей [16]. Протей, находясь в ране с другими возбудителями, усугубляет тяжесть гнойного процесса, способствует отягощению инфекции и, обладая высокой резистентностью к антибиотикам, защищает чувствительные бактерии от действия антибактериальных препаратов. В среднем протей выявлялся у 13,8% больных, находящихся на лечении в отделении. Анализ динамики выделения бактерий показал, что у обследованных больных отмечено снижение частоты встречаемости протей с 25,5% до 6,3%, причем количество штаммов, выделяемых в составе ассоциаций и в монокультуре, приблизительно одинаковое.

По результатам бактериологического обследования других травматологических отделений, не было ни одного случая выделения протеев в отделениях детской травмы; в отделении закрытой травмы два штамма протеев были выделены из ран в 2001 г.

В отличие от открытой травмы и отделения гнойной ортопедии у нейрохирургических

больных с повреждением спинного мозга, в связи с гипокинезией и нарушением мочеиспускания, основным источником выделения протей является моча. В среднем протей обнаруживался в моче 12,4% больных; за наблюдаемый период этот показатель варьировал от 8,75% до 15,4%. Кроме того, у 2,8-6% больных этого отделения протей выделялись из пролежней. У части больных (в разные годы от 1,2% до 8%) протей был обнаружен как в моче, так и в ранах. Тенденции к сокращению протей инфекции у нейрохирургических больных в динамике наблюдений не выявлено. Распространение протей среди больных нейрохирургического профиля обусловлено в основном такими факторами патогенности бактерий, как способность к образованию гемолизина и уреазы. Гемолизин, образующийся у протеев в различные фазы роста, проявляет цитотоксическое действие на эпителий мочевого пузыря и моноциты человека. Способность к образованию уреазы является фактором патогенности, отличающим бактерии рода *Proteus* от других микроорганизмов: разлагают мочевины в качестве источника энергии, а образующийся хлорид аммония вызывает местное воспаление и повышение pH до значений, способствующих образованию кристаллов, камней и застою мочи [8]. У инфицированных пациентов отделения нейрохирургии протей в 75% случаев выделялись в монокультуре, что свидетельствует об этиологической роли этих микроорганизмов.

По полученным результатам, у больных, находящихся на лечении в отделениях ортопедического профиля, протей встречается крайне редко: за пять лет наблюдений было зарегистрировано 16 случаев. Однако выделенные штаммы отличались, как правило, слабой чувствительностью к антибиотикам. Основным источником выделения протеев у ортопедических больных – раны, но в 2000-2001 гг. в отделениях удлинения длинных костей и патологии тазобедренного сустава наметилась тенденция инфицирования протей мочевых путей больных. Характеризуя в целом частоту выделения протеев у ортопедических больных, необходимо отметить, что выделение протеев у этих пациентов носит эпизодический характер и, очевидно, не связано с основным заболеванием, а является следствием, во-первых, снижения защитных сил организма, во-вторых, – заноса микроорганизмов извне (поступление инфицированных протеев пациентов на ортопедическое лечение).

Сравнительный анализ лекарственной устойчивости протеев к действию антибактериальных препаратов показал, что независимо от источника выделения и категории обследованных больных они характеризуются резистентностью к «старым» поколениям антибиотиков различных классов. Чувствительность к таким ра-

нее широко распространенным антибиотикам как ампициллин, левомицетин, тетрациклин, канамицин колеблется до 12% (табл. 3), что позволяет констатировать клиническую неэффективность этих антибиотиков. Гентамицин в отношении протеев во всех отделениях характеризовался умеренной клинической эффективностью. Высокой активностью против *Proteus* spp обладал цiproфлоксацин, относящийся к хинолонам: к нему были чувствительны до 90,7% изолятов. Однако в исследовании Е.Н. Бачинской отмечено, что повсеместное использование фторхинолонов начиная с 1993 года привело к появлению резистентности к цiproфлоксацину и офлоксацину [2]. 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 отмене 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.

Таблица 3

Чувствительность к антибиотикам бактерий рода *Proteus*, выделенных у ортопедо-травматологических больных в 2000 – 2001 гг.

Антибиотики	Отделение		
	Нейрохирургия	Открытая травма	Гнойная ортопедия
Ампициллин	6,7* (31)	11,1 (18)	0 (14)
Цефазолин	22,2 (18)	44,4 (9)	35,7 (14)
Цефалексин	83,4 (31)	88,9 (18)	14,3 (14)
Цефотаксим	76,9 (13)	77,7 (9)	100 (29)
Цефтазидим	77,8 (18)	66,6 (9)	100 (14)
Гентамицин	53,3 (31)	44,2 (18)	53 (51)
Тетрациклин	0 (13)	11,1 (9)	7,8 (51)
Цiproфлоксацин	82,3 (31)	88,9 (18)	90,7 (40)
Хлорамфеникол	0 (13)	11,1 (9)	12,5 (40)

* - процент чувствительных штаммов от общего количества исследованных культур, в скобках – абсолютное число исследованных культур протеев.

Исследование чувствительности протеев к действию цефалоспоринов I поколения (цефазолин, цефалексин) показало, что у больных отделения нейрохирургии частота выделения штаммов, резистентных к действию цефазолина, составляла 77,8%, у больных хроническим остеомиелитом – 64,3%, у пациентов отделения открытой травмы – 55,6%. Цефалексин характеризовался высокой клинической эффективностью в отделениях нейрохирургии и открытой травмы (88,4% и 88,9% чувствительных штаммов соответственно), тогда как в отделении гнойной ортопедии только 14,3% изолированных штаммов

протеев были чувствительны к этому препарату.

Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим) отличались высокой клинической эффективностью. Среди протеев, выделенных у больных отделения гнойной ортопедии, не было ни одного штамма, устойчивого к действию цефотаксима или цефтазидима, а в отделениях нейрохирургии и открытой травмы до 33,4% штаммов резистентны к рассматриваемым антибиотикам, что являетсястораживающим фактом, поскольку свидетельствует о формировании резистентности бактерий к цефалоспорином третьего поколения.

Проведенное исследование показало, что бактерии рода *Proteus* сохраняют высокую чувствительность к действию цефотаксима, цефтазидима и цiproфлоксацина. До получения данных микробиологического исследования у конкретного больного представляется нецелесообразным применение антибиотиков «старого» поколения в связи с риском инфекции, вызванной устойчивыми возбудителями. Высокая устойчивость к антибактериальным препаратам характеризует протей как опасный возбудитель, особенно при продолжительной госпитализации пациентов в условиях стационара.

Таким образом, анализ частоты выделения протеев у обследованных больных ортопедо-травматологического профиля показал, что наиболее часто протей обнаруживаются в отделениях, пациенты которых предрасположены к инфекционной патологии. В отделении гнойной ортопедии и травматологии распространение протеев связано со специфической гноеродной микрофлорой, вызывающей остеомиелитический процесс, и неспособностью организма адекватно реагировать на инфекцию вследствие иммунодефицита, протекающего преимущественно по Т-клеточному типу. В отделении открытой травмы – вследствие, во-первых, снижения иммунного статуса в результате травмы, во-вторых, – запоздалого поступления больных с инфицированными посттравматическими ранами. В отделении нейрохирургии к высокой частоте обнаружения протеев приводят особенности заболевания, предрасполагающие к восходящей эндогенной инфекции, и специфический набор факторов патогенности протеев, обуславливающих их тропность к мочевым путям больных.

Учитывая биологические особенности протеев, их можно рассматривать в качестве индикаторных микроорганизмов: присутствие *Proteus* spp. свидетельствует о подавлении противoinфекционной защиты макроорганизма и отражает глубину инфекционной патологии. В связи с этим частоту выделения протеев необходимо учитывать при назначении антибиотикотерапии и иммунокоррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бактерии-возбудители гнойных осложнений открытых переломов длинных костей конечности / А.К. Рушай, В.Т. Шевченко, В.Г. Пернакова, В.В. Стафинова // Травма. - 2000. - Т. 1, №2. - С. 172-176.
2. Бачинская, Е.Н. Возбудители внебольничных пневмоний на пороге нового тысячелетия / Е.Н. Бачинская // Антибиотики и химиотер. - 2000. - Т. 45, №11. - С.21-28.
3. Динамика антибиотикорезистентности возбудителей гнойно-септических процессов в стационаре скорой помощи / Д.Д. Меньшиков, Н.Е. Евдокимова, И.В. Груненкова и др. // Антибиотики и химиотер. - 2002. - Т. 47, №8. - С.12-15.
4. Клинико-эпидемиологический анализ генерализованных воспалительных осложнений / С.А. Шляпников, С.В. Артюхов, А.К. Рыбкин, И.Ф. Оранский // Внутрибольничные инфекции – проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. – М., 1999. - С. 275.
5. Кузин, М.И. Раны и раневая инфекция / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – С. 149-168.
6. Мамонтов, В.Д. Клиника, диагностика и лечение инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук /Мамонтов В.Д. – СПб., 2000. – 47 с.
7. Методические рекомендации по микробиологической диагностике раневых инфекций в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота / В.М. Добрынин, И.А. Добрынина, В.В. Кацалуха и др. - СПб.: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 1999. – С. 4-62.
8. Покровский, В.И. Медицинская микробиология / В.И. Покровский, О.К. Поздеев. – М.: Медицина, 1998. – С. 401-404.
9. Протейная инфекция гнойных ран и ее антибактериальная терапия / И.И. Колкер, Б.М. Костюченко, Т.Д. Самыкина и др. // Сов. медицина. - 1984. - №5. - С. 118-120.
10. Сидоренко, С.В. Антибиотикограмма: Диско-диффузный метод. Интерпретация результатов / С.В. Сидоренко, В.Е. Колупаев. - М., 1999. - С. 4-8.
11. 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.
12. Тиходеев, С.А. Микробная флора при гематогенном остеомиелите позвоночника / С.А. Тиходеев, О.А. Маничева // Хирургия. - 1997. - №9. - С. 36-38.
13. Усовершенствование методов бактериологического исследования при “роящихся” формах протей: Метод. рекомендации /МЗ РСФСР; ВКНЦ “ВТО”; Сост.: Л.В. Розова, С.А. Паевский – Курган, 1991. – 15с.
14. Черненькая, Т.В. Чувствительность энтеробактерий к бета-лактамам антибиотикам / Т.В. Черненькая // Антибиотики и химиотер. - 2000. - Т. 45, №4. - С.28-29.
15. 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.
16. De Weerd, W. Spinal osteomyelitis caused by *Proteus mirabilis* in a child / W. de Weerd, J.L. Kimpen, C.J. Miedema // Eur. J. Pediatr. – 1997. - Vol. 156, No.1. – P. 33-34.
17. Namavar, F. Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis by mixed anaerobic and aerobic bacteria / F. Namavar, A.M.J.J. Verweij -Van Vought // J. Med. Microbiol. – 1984. - Vol. 18, No. 2. - P. 167-172.

Рукопись поступила 11.06.03.