

В.К. ОКУЛИЧ, С.Д. ФЕДЯНИН, Ф.В. ПЛОТНИКОВ,
В.Е. ШИЛИН, Е.Л. МАЦКЕВИЧ

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕМАТОГЕННОГО И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

С помощью бактериологических методов обследовано 42 пациента с гематогенным и 100 с посттравматическим остеомиелитом. Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе ATB Expression. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе ATB Expression, методом стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде, а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)». Подтверждена ведущая роль стафилококков в этиологической структуре гематогенного и посттравматического остеомиелита. На основании данных об этиологической структуре, динамике пейзажа микробной флоры и чувствительности к антибиотикам разработаны схемы эмпирической антибиотикотерапии данной хирургической патологии.

Ключевые слова: остеомиелит, этиология, консервативное лечение, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность

42 patients with hematogenic osteomyelitis and 100 patients with chronic posttraumatic osteomyelitis were examined with using of bacteriological methods. Strains of microorganisms were examined with the help of commercial biochemical test systems ATB Expression. Sensitivity to antibiotics was examined with the help of ATB Expression, with a standard disks method, serial dilution method and with the original test-systems «AB-STAPH», «AB-PSEU», «AB-GRAM(-)» and «AB-ENTER». In the etiologic structure of the hematogenic and posttraumatic osteomyelitis a leading role of staphylococci was confirmed. We worked out the empiric antibiotic therapy schemes of the given diseases, based on the data concerning etiologic structure, dynamics of microflora and strains sensitivity to antibiotics.

Keywords: osteomyelitis, etiology, conservative treatment, antibiotic therapy, resistance to antibiotics

Проблема рациональной антибиотикотерапии гематогенного и посттравматического остеомиелита является весьма актуальной [1, 2, 3, 4]. В комплексном лечении пациентов с данной патологией антимикробная химиотерапия занимает одно из ведущих мест наряду с хирургическим вмешательством, иммунокорригирующей терапией [5, 6]. В настоящее время отмечается значительное варьирование данных в отечественной и зарубежной литературе об этиологической структуре гематогенного и посттравматического остеомиелита. Так, в последнее время отмечается рост удельного веса грамотрицательных микрооргани-

зов и микробных ассоциаций [6, 7, 8]. Широкое и необоснованное использование антимикробных препаратов привело к увеличению количества микроорганизмов, обладающих резистентностью к ним, селекции антибиотикорезистентных штаммов и, соответственно, трудностям при выборе адекватной антибиотикотерапии [9, 10, 11]. Изучение этиологической структуры гематогенного и посттравматического остеомиелита, проведение мониторинга антибиотикорезистентности выделенной микрофлоры с последующей разработкой схем рациональной антибиотикотерапии даёт возможность улучшить результаты ле-

Таблица 1

Локализация остеомиелитических очагов

Локализация	Посттравматический остеомиелит		Гематогенный остеомиелит	
	муж.	жен.	муж.	жен.
Ключица	1	-	-	-
Ребро	-	1	-	-
Плечевая кость	3	3	2	1
Кости предплечья	1	-	-	-
Кости, образующие локтевой сустав	1	-	-	-
Локтевая кость	3	-	-	-
Кости кисти	3	-	-	-
Подвздошная кость	-	-	-	1
Бедренная кость	15	6	22	9
Надколенник	2	-	-	-
Кости голени	12	2	1	-
Большеберцовая кость	26	8	5	1
Малоберцовая кость	2	-	-	-
Кости, образующие голеностопный сустав	1	1	-	-
Бедренная и большеберцовая кости	1	-	-	-
Кости стопы	6	1	-	-
Кости голени и стопы	1	-	-	-
Всего	78	22	30	12

чения больных и замедлить рост устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам [5, 7, 8, 10, 11]. В случае анаэробной и смешанной аэробно-анаэробной инфекции начальная антибиотикотерапия может быть эмпирической. При неудачно выбранном первоначальном режиме терапии и персистенции инфекции, а также в случаях, когда выбор эффективного антимикробного препарата играет ключевую роль в исходе болезни или затруднителен, возникает необходимость определения антибиотикочувствительности анаэробов [12].

Цели исследования

1. Изучить этиологическую структуру, динамику пейзажа микробной флоры у пациентов с гематогенным и посттравматическим остеомиелитом.

2. Изучить чувствительность выделенных возбудителей к антибиотикам и раз-

работать рекомендации по рациональной антибиотикотерапии в условиях Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии» (РЦИХ) с учётом динамики пейзажа микробной флоры.

Материал и методы

На базе бактериологической лаборатории РЦИХ в период с 1997 по 2004 год обследованы бактериологическими методами 42 пациента с гематогенным остеомиелитом длинных трубчатых костей нижних конечностей (9 с острым и 33 с хроническим) и 100 пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом различной локализации (таблица 1). У 31 больного с гематогенным остеомиелитом остеомиелитические очаги локализовались в бедренной кости, у 6 – в большеберцовой, у 3 – в плечевой, у 1 – в подвздошной, обе кости голени были поражены в 1 случае. Пациенты обследовались от 1 до 8 раз в

зависимости от сроков госпитализации.

При гематогенном остеомиелите санация остеомиелитических очагов с последующим пластическим закрытием дефекта выполнена 28 пациентам, вскрытие параоссальных флегмон – 7, остеоперфорация и дренирование костно-мозгового канала – 4, аутодермопластика свободным кожным лоскутом – 3. У 8 больных проводили регионарную антибиотикотерапию после катетеризации нижней надчревной артерии и одному пациенту произведена катетеризация бедренной артерии. При хроническом посттравматическом остеомиелите санация остеомиелитических очагов с последующим пластическим закрытием дефекта выполнена 35 пациентам, вскрытие параоссальных флегмон – 5, внеочаговый компрессионно-дистракционный остеосинтез аппаратом Илизарова – 6, аутодермопластика свободным кожным лоскутом – 10. У 15 пациентов произведена катетеризация нижней надчревной артерии, а в двух случаях – бедренной для внутриартериального введения антибактериальных препаратов.

Для выделения стрептококков использовали 5% кровяной Колумбия-агар. Стафилококки выделяли на высокоселективном желточно-солевом агаре с азидом натрия, для кишечной группы бактерий – среде Эндо с генциан-фиолетовым. Псевдомонады выделяли на среде ЦПХ. Посев на микробы группы протей производили по методу Шукевича.

Создание анаэробных условий осуществлялось с помощью систем «Анаэропак H_2+CO_2 », наборов «Generbox anaer + indicator» фирмы «bioMerieux», «Gas Pak Plus» фирмы Becton Dickinson, а также по методу А.П. Колесова и соавт. (1989) с использованием анаэроостатов МИ-752. В качестве бескислородного газа использовали азот «особой чистоты». Транспортировку и культивирование анаэробов произво-

дили на бульоне Schaedler фирмы Becton Dickinson.

Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux» [13]. Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux», методом стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде согласно рекомендациям С.М. Навашина и И.П. Фоминой [14], а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)» для определения чувствительности стафилококков, псевдомонад, энтеробактерий и грамотрицательной флоры [15].

Результаты и обсуждение

Гематогенный остеомиелит

При первичных посевах (обследовано 42 пациента) наиболее часто выделялись стафилококки – 21 штамм (60%), которые были представлены *S. aureus* – 16 штаммов (45,7%) и коагулазоотрицательными стафилококками (*KOC*) – 5 (14,2%). Последние были идентифицированы как *S. capitis* – 3 (8,5%), *S. hominis*, *S. intermedius* – по 1 штамму (2,8%).

Энтеробактерии были представлены 4 штаммами (11,4%) и идентифицированы как *P. mirabilis*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. oxytoca* – по 1 (2,8%). Из представителей рода *Pseudomonas* выделены: *P. aeruginosa* – 6 (17,1%). Семейство *Streptococcaceae* было представлено *S. pyogenes* – 1 штамм (2,8%). Неферментирующие грамотрицательные палочки (*НГОП*) были представлены *A. baumannii*, *A. sobria*, *Agrobacter radiobacter* – по 1 (2,8%). Средний срок выполнения первичных посевов составил $5,6 \pm 0,8$ койко-дня. Спектр микробной флоры

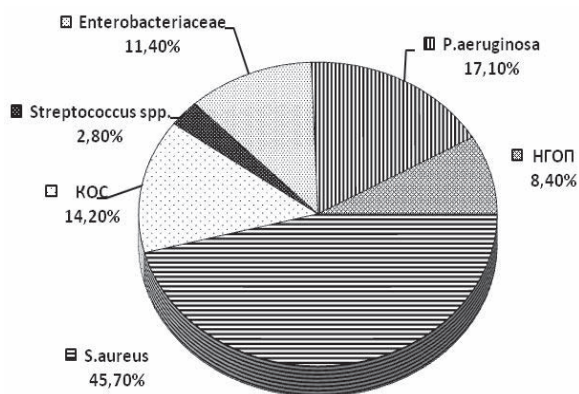


Рис. 1. Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с гематогенным остеомиелитом

ры при первичных посевах у пациентов с гематогенным остеомиелитом представлен на рисунке 1.

При вторичных посевах (обследовано 24 пациента) выделялись стафилококки – 12 штаммов (42,8%), которые были представлены *S. aureus* – 6 штаммов (21,4%) и KOC – 6 (21,4%). Последние были идентифицированы как *S. epidermidis* – 2 (7,1%), *S. hominis*, *S. xylosus*, *S. warneri*, *S. sciuri* – по 1 штамму (3,5%). Энтеробактерии были представлены 6 штаммами (21,4%) и идентифицированы как *P. mirabilis* – 3 (10,7%), *E. coli*, *Providencia rettgeri*, *E. aerogenes* – по 1 штамму (3,5%). Псевдомонады были представлены *P. aeruginosa* – 7 штаммов (25%), *P. putida* – 1 штамм (3,5%). НГОП были идентифицированы как *A. baumannii* – 1 штамм (3,5%). Средний срок выполнения вторичных посевов составил $16,5 \pm 1,7$ койко-дня. Спектр микробной флоры при вторичных посевах у пациентов с гематогенным остеомиелитом представлен на рисунке 2.

В третичных посевах (обследовано 13 пациентов) было выявлено 5 штаммов стафилококков (31,25%), представленных *S. aureus* – 5 штаммов (31,25%). Энтеробактерии – 5 штаммов (31,25%) были идентифицированы как *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* – по 2 штамма (12,5%) и *P. vulgaris* – 1

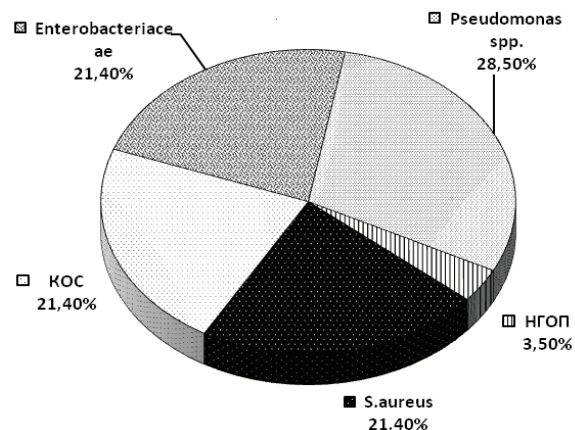


Рис. 2. Спектр микробной флоры при вторичных посевах у пациентов с гематогенным остеомиелитом

(6,25%). Из представителей рода *Pseudomonas* выделена *P. aeruginosa* – 4 (25%). НГОП были идентифицированы как *A. baumannii* – 1 штамм (6,25%). Семейство *Streptococcaceae* в количестве 1 штамма (6,25%) было представлено *E. faecalis*. Средний срок выполнения третичных посевов составил $26,2 \pm 3,5$ койко-дня. Спектр микробной флоры при третичных посевах у пациентов с гематогенным остеомиелитом представлен на рисунке 3.

В четвертичных посевах (обследовано 6 пациентов) был выявлен 1 штамм стафилококков (14,2%), представленный *S. lentus* (14,2%). Энтеробактерии – 3 штамма (42,8%) были идентифицированы как *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. coli*. Псевдомонады были представлены *P. aeruginosa* – 1 (14,2%), *P. putida* – 1 (14,2%). НГОП были идентифицированы как *A. baumannii* – 1 штамм (14,2%). Посевы были выполнены в среднем на $43,3 \pm 12$ койко-дня. Спектр микробной флоры при четвертичных посевах у пациентов с гематогенным остеомиелитом представлен на рисунке 4.

В процессе нахождения в стационаре количество грамотрицательной флоры, представленной энтеробактериями и *Pseudomonas spp.*, увеличилось с 28,5% при первичных посевах до 71,4% при четвертичных посевах. Удельный вес грамполо-

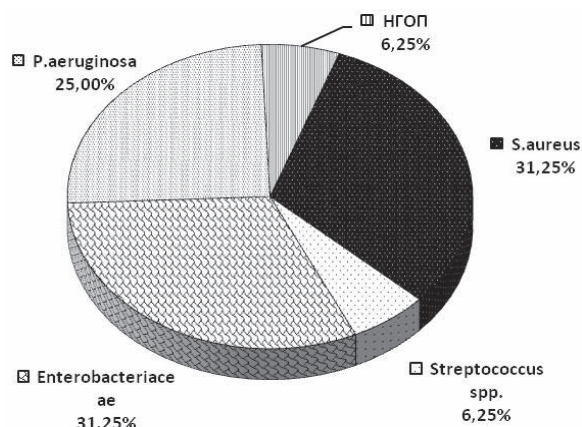


Рис. 3. Спектр микробной флоры при третичных посевах у пациентов с гематогенным остеомиелитом

жительной флоры, представленной *S. aureus* и *KOC* уменьшился ($p < 0,05$).

При первичных посевах выделено 7 ассоциаций микробной флоры, из них в 42,8% случаев встречались *Staphylococcus spp.* + *P. aeruginosa* – 3, *S. aureus* + *S. pyogenes*, *S. aureus* + *Agrobacter radiobacter*, *S. aureus* + *S. intermedius*, *P. aeruginosa* + *K. oxytoca* – по 1 (14,2%).

В ассоциациях выделялись стафилококки – 7 штаммов (50%), которые были представлены *S. aureus* – 4 штамма (28,5%) и *KOC* – 3 (21,4%). Последние были идентифицированы как *S. capitis* – 2 штамма (14,2%), *S. intermedius* – 1 штамм (7,1%). Энтеробактерии были представлены *K. oxytoca* – 1 штамм (7,1%). Из представителей рода *Pseudomonas* выделены: *P. aeruginosa* – 4 (28,5%). Семейство *Streptococcaceae* было представлено *S. pyogenes* – 1 штамм (7,1%). НГОП были представлены *Agrobacter radiobacter* – 1 (7,1%).

При вторичных посевах установлено 4 варианта микробных ассоциаций: представитель семейства *Enterobacteriaceae* + *P. aeruginosa* – 2 (50%), *A. baumannii* + *S. xylosus*, *S. sciuri* + *P. aeruginosa* – по 1 (25%). В ассоциациях выделялись стафилококки – 2 штамма (25%), которые были представлены *KOC*. Последние были иден-

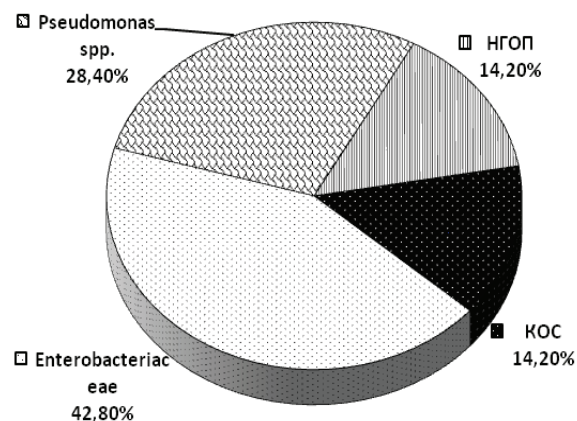


Рис. 4. Спектр микробной флоры при четвертичных посевах у пациентов с гематогенным остеомиелитом

тифицированы как *S. xylosus*, *S. sciuri* – по 1 штамму (12,5%). Энтеробактерии были представлены *E. coli*, *P. mirabilis* – по 1 штамму (12,5%). Псевдомонады были представлены *P. aeruginosa* – 3 штамма (27,5%). НГОП были идентифицированы как *A. baumannii* – 1 штамм (12,5%).

При исследовании третичных посевов выделено 3 ассоциации: *S. aureus* + *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa* + *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* + *P. mirabilis* + *K. pneumoniae* – по 1 (33,3%). В ассоциациях выделены стафилококки: *S. aureus* – 1 штамм (12,5%). Энтеробактерии – 3 штамма (42,8%) были идентифицированы как *P. mirabilis* – 2 (28,6%), *K. pneumoniae* – 1 (14,2%). Из представителей рода *Pseudomonas* выделена *P. aeruginosa* – 3 (42,8%).

При исследовании четвертичных посевов выделена 1 ассоциация: *S. lentus* + *P. mirabilis* – 1 (100%).

Штаммы золотистого стафилококка оказались наименее устойчивы к имипенему (0%), меропенему (0%), цефалотину (0%), цефазолину (0%), норфлоксацину (0%), цiproфлоксацину (0%), офлоксацину (5,88%), нетромицину (7,69%), пефлоксацину (8,33%), амикацину (11,11%), рифампицину (11,76%), ванкомицину (13,64%), доксициклину (16,67%), ампициллину+сульбактам (16,67), цефепиму

Таблица 2

Схема эмпирической антибиотикотерапии гематогенного остеомиелита

Микроорганизмы	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
Рекомендуемые к использованию препараты до 16 дня госпитализации		
<i>S. aureus</i>	цефалоспорины 1 поколения (цефазолин, цефалотин); ампициллин+сульбактам; оксациллин	фторхинолоны; рифампицин; карбапенемы
<i>KOC</i>	цефалотин	ванкомицин; фторхинолоны; карбапенемы
<i>MRSA</i> (метициллинрезистентный <i>S. aureus</i>)	ванкомицин	линезолид
Рекомендуемые к использованию препараты после 16 дня госпитализации		
<i>Энтеробактерии</i>	амикацин; цефокситин; цефтазидим	фторхинолоны; карбапенемы; азтреонам
<i>Псевдомонады</i>	амикацин	ципрофлоксацин; карбапенемы; азтреонам
<i>НГОП</i>	аминогликозиды (гентамицин, амикацин)	ципрофлоксацин; карбапенемы
<i>P. aeruginosa</i> + <i>энтеробактерия</i>	амикацин + цефокситин	ципрофлоксацин + цефтазидим; азтреонам; карбапенемы
Состав микрофлоры не известен	амикацин + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин)	карбапенемы
Имеются клинические признаки анаэробной инфекции	амикацин + цефалоспорины 1 поколения (цефазолин, цефалотин) + метронидазол	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин) + метронидазол или клиндамицин

(20%), цефотаксиму (25%), ко-тримоксазолу (25%), оксациллину (26,09%), клиндамицину (26,67%), гентамицину – 33,33% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к амоксициллину+клавуланат (38,46%), канамицину (38,46%), линкомицину (47,06%), тетрациклину (54,55%), эритромицину (61,11%), хлорамфениколу – 69,23% устойчивых штаммов. Фактически, абсолютная резистентность *S. aureus* наблюдалась к пенициллину и азитромицину – 100% резистентных штаммов, что хорошо сочетается с данными литературы о росте резистентности к данным препаратам госпитальной флоры [9].

KOC оказались наименее резистентны к цефалотину (0%), имипенему (0%), меропенему (0%), норфлоксацину (0%), амикацину (12,5%), канамицину (20%), цип-

рофлоксацину (28,57%), ванкомицину (28,57%), хлорамфениколу (33,33%), рифампицину (33,33%), нетромицину (40%), ампициллину+сульбактам (40%), амоксициллину+клавуланат (40%), пefлоксацину (40%), офлоксацину (42,86%), клиндамицину – 42,86% устойчивых штаммов. Более высокий уровень устойчивости был выявлен к гентамицину (44,44%), ко-тримоксазолу (50%), оксациллину (50%), доксициклину (66,67%), эритромицину (70%), линкомицину (71,43%), пенициллину – 83,33% резистентных штаммов.

Изоляты энтеробактерий показали наименьшую резистентность к имипенему (0%), амикацину (23,53%), цефокситину – 25% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к азтреонаму (53,33%), ципрофлоксацину (53,33%), офлоксацину

(56,25%), цефтазидиму (57,14%), пефлоксацину (71,43%), канамицину (72,73%), нетромицину (75%), цефотаксиму – 75% устойчивых штаммов. Высокая степень резистентности была выявлена к хлорамфениколу (78,57%), цефалотину (81,25%), гентамицину (82,35%), пиперациллину (83,33%), амоксициллину+клавуланат (86,67%), ко-тримоксазолу (87,5%), мециллину (90,91%), цефуросиму (91,67%), тикарциллину (92,86%), тетрациклину (100%), амоксициллину – 100% резистентных штаммов.

Штаммы псевдомонад оказались наименее устойчивы к имипенему (19,05%), амикацину (21,74%), цiproфлорксацину (41,18%), азтреонаму – 66,67% резистентных штаммов. К остальным антибактериальным препаратам продемонстрирована высокая степень резистентности: цефтазидим (83,33%), пиперациллин (85,71%), гентамицин (86,36%), тикарциллин (88,89%), нетромицин (91,3%), офлоксацин (92,31%), ко-тримоксазол (95,24%), пефлоксацин – 100% устойчивых штаммов.

Изоляты НГОП показали наименьшую резистентность к имипенему (0%), цефотаксиму (25%), гентамицину (25%), цiproфлорксацину – 25% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к амоксициллину, амоксициллину+клавуланат, тикарциллину, цефокситину, цефуросиму, канамицину, амикацину, нетромицину, тетрациклину, пефлоксацину, офлоксацину, ко-тримоксазолу – 33,33% устойчивых штаммов; цефалотину (50%), хлорамфениколу (50%). Высокая степень резистентности была выявлена к азтреонаму, мециллину, цефтазидиму – 100% резистентных штаммов.

На основании данных об этиологической структуре возбудителей гематогенного остеомиелита и резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам нами разработан протокол эмпири-

ческой антибактериальной терапии данной патологии с учётом динамики пейзажа микробной флоры (таблица 2).

Посттравматический остеомиелит

При первичных посевах (обследовано 100 пациентов) наиболее часто выделялись стафилококки – 66 штаммов (56,9%), которые были представлены *S. aureus* – 46 штаммов (39,6%) и *KOC* – 20 (17,2%). Последние были идентифицированы как *S. epidermidis* – 5 штаммов (4,3%), *S. xylosus*, *S. capitis* – по 4 (3,4%), *S. simulans* – 2 (1,7%), *S. chromogenes*, *S. cohnii*, *S. lugdunensis*, *S. hominis*, *S. intermedius* – по 1 штамму (0,8%). Энтеробактерии были представлены 25 изолятами (21,5%) и идентифицированы как *P. mirabilis* – 6 (5,1%), *E. coli* – 5 (4,3%), *E. cloacae*, *K. ornithinolytica* – по 3 штамма (2,5%), *K. pneumoniae*, *M. morganii* – по 2 штамма (1,7%), *P. vulgaris*, *K. planticola*, *S. marcescens*, *E. aerogenes* – по 1 (0,8%). Из представителей рода *Pseudomonas* выделены: *P. aeruginosa* – 19 (16,3%), *P. putida* – 1 (0,8%). Семейство *Streptococcaceae* было представлено *S. dysgalactiae* (0,8%). Из НГОП был выделен *A. baumannii* – 1 (0,8%). Средний срок выполнения первичных посевов составил 6 ± 1 койко-дня. Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с посттравматическим остеомиелитом представлен на рисунке 5.

При вторичных посевах (обследовано 54 пациента) выделялись стафилококки – 27 штаммов (42,1%), которые были представлены *S. aureus* – 16 штаммов (25%) и *KOC* – 11 штаммов (17,2%). Последние идентифицированы как *S. capitis* – 4 штамма (6,25%), *S. lentus* – 2 (3,1%), *S. xylosus*, *S. epidermidis*, *S. chromogenes*, *S. equorum*, *S. gallinarum* – по 1 штамму (1,5%). Представители семейства *Enterobacteriaceae* (14 штаммов – 21,8%) были идентифицированы как *P. mirabilis* – 4 (6,25%), *K.*

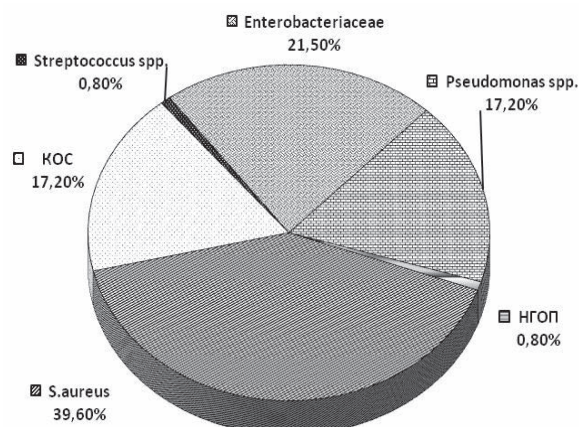


Рис. 5. Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с посттравматическим остеомиелитом

pneumoniae – 3 (4,6%), *E. coli*, *E. cloacae* – 2 (3,1%), *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *K. ornithinolytica* – по 1 штамму (1,5%). Псевдомонады были представлены *P. aeruginosa* – 16 штаммов (25%), *P. putida* – 1 штамм (1,5%). HГОП идентифицированы как *A. baumannii*, *A. hydrophyla* – по 1 штамму (1,5%). Средний срок выполнения вторичных посевов составил $18 \pm 1,8$ койко-дня. Спектр микробной флоры при вторичных посевах у пациентов с посттравматическим остеомиелитом представлен на рисунке 6.

В третичных посевах (обследовано 25 пациентов) было выявлено 13 штаммов стафилококков (44,8%), представленных *S. aureus* – 10 штаммов (34,4%) и KOC – 3 (10,3%), которые идентифицированы как

Рис. 7. Спектр микробной флоры при третичных посевах у пациентов с посттравматическим остеомиелитом

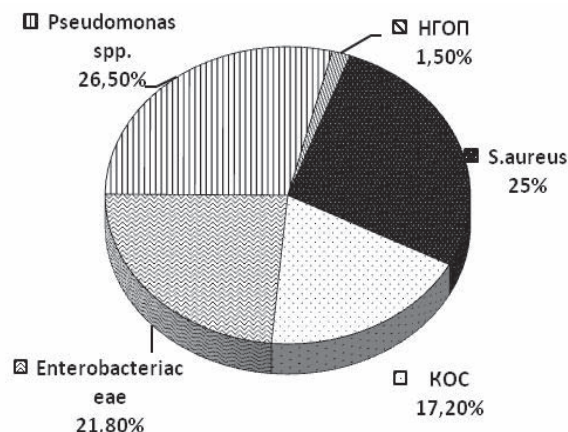
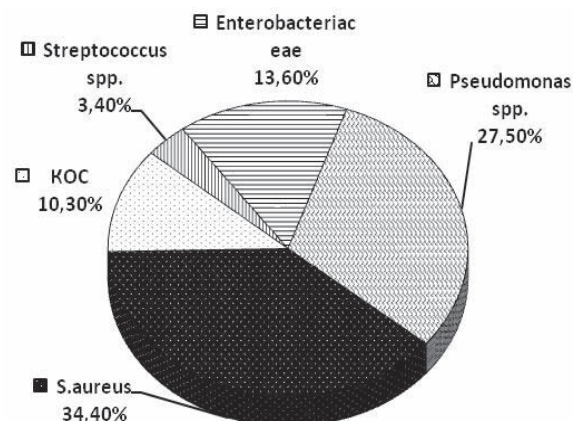
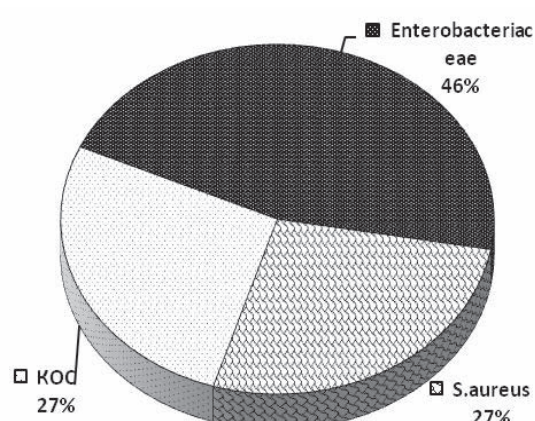


Рис. 6. Спектр микробной флоры при вторичных посевах у пациентов с посттравматическим остеомиелитом

S. chromogenes – 1 (3,4%), *S. cohnii* – 1 (3,4%), *S. hominis* – 1 (3,4%). Энтеробактерии – 4 штамма (13,6%) были идентифицированы как *K. ornithinolytica* – 2 штамма (6,8%), *E. coli*, *K. planticola* – по 1 штамму (3,4%). Из представителей рода *Pseudomonas* выделены: *P. aeruginosa* – 7 (24,1%) и *P. fluorescens* – 1 (3,4%). Семейство *Streptococcaceae* было представлено *E. faecalis* – 1 штамм (3,4%). Средний срок выполнения третичных посевов составил $32 \pm 4,4$ койко-дня. Спектр микробной флоры при третичных посевах у пациентов с посттравматическим остеомиелитом представлен на рисунке 7.

В четвертичных посевах (обследовано 10 пациентов) было выявлено 6 штаммов

Рис. 8. Спектр микробной флоры при четвертичных посевах у пациентов с посттравматическим остеомиелитом



стафилококков (54%), представленных *S. aureus* – 3 штамма (27%) и *KOC* – 3 (27%). Последние идентифицированы как *S. capitis* – 2 (18%), *S. epidermidis* – 1 (9%). Энтеробактерии – 5 штаммов (46%) были идентифицированы как *K. pneumoniae* – 2 (18%), *K. ornithinolytica*, *P. mirabilis*, *K. oxytoca* – по 1 (9%). Посевы были выполнены в среднем на $45,6 \pm 7$ койко-дня. Спектр микробной флоры при четвертичных посевах у пациентов с посттравматическим остеомиелитом представлен на рисунке 8.

В процессе нахождения в стационаре количество грамположительной флоры, представленной стафилококками и стрептококками, уменьшилось с 57,7% до 42,1% ($p < 0,05$). Реже отмечалось выделение протей, *S. aureus*, *E. coli* ($p < 0,05$). Удельный вес клебсиел увеличился с 5,1% до 36,6% ($p < 0,05$).

При первичных посевах выделено 22 варианта ассоциаций микробной флоры, из которых наиболее часто встречались: *Staphylococcus spp.* + *Pseudomonas spp.* – 7 (31,8%), *S. aureus* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 5 (22,7%), *P. aeruginosa* + представитель семейства *Enterobacteriaceae*, *KOC* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – по 3 (13,6%), *Staphylococcus spp.* + 2 представителя семейства *Enterobacteriaceae* – 2 (9%), *S. aureus* + *P. aeruginosa* + *E. coli* – 1 (4,5%).

В ассоциациях выделялись стафилококки – 18 штаммов (38,3%), которые были представлены *S. aureus* – 10 штаммов (21,2%) и *KOC* – 8 штаммов (17,02%). Последние были идентифицированы как *S. epidermidis*, *S. simulans* – по 2 штамма (4,2%), *S. cohnii*, *S. lugdunensis*, *S. xylosus*, *S. capitis* – по 1 штамму (2,1%). Энтеробактерии были представлены 17 штаммами (36,2%) и идентифицированы как *P. mirabilis* – 5 (10,6%), *E. coli* – 4 штаммов

(8,5%), *E. cloacae* – 3 штамма (6,4%), *M. morganii* – 2 штамма (4,2%), *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *K. ornithinolytica* – по 1 (2,1%). Из представителей рода *Pseudomonas* выделены: *P. aeruginosa* – 10 (21,3%), *P. putida* – 1 (2,1%).

При вторичных посевах установлено 12 вариантов микробных ассоциаций, из которых наиболее часто встречались: *S. aureus* + *P. aeruginosa* – 1 (8,3%), *Staphylococcus spp.* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 2 (16,6%), *KOC* + *P. aeruginosa* – 2 (16,6%), *Klebsiella spp.* + *Pseudomonas spp.* – 2 (16,6%). В ассоциациях выделялись стафилококки – 10 штаммов (35,7%), которые были представлены *S. aureus* – 3 штамма (10,7%) и *KOC* – 7 штаммов (25%). Последние идентифицированы как *S. capitis*, *S. lentus* – 2 (7,1%), *S. xylosus*, *S. chromogenes*, *S. gallinarum* – по 1 штамму (3,5%). Энтеробактерии были представлены 9 штаммами (32,1%) и идентифицированы как *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. coli* – по 2 (7,1%), *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *K. ornithinolytica* – по 1 штамму (3,5%). *P. aeruginosa* выделена в 6 случаях (21,4%), а *P. putida* – в 1 (3,5%). НГОП были идентифицированы как *A. hydrophyla* – 1 штамм (3,5%).

При исследовании третичных посевов выделено 3 ассоциации: *Staphylococcus spp.* + *Pseudomonas spp.* – 3 случая (100%). В ассоциациях присутствовали 3 штамма стафилококков (50%), представленных *S. aureus* – 1 штамм (16,6%) и *KOC* – 2 (33,3%). Последние были идентифицированы как *S. chromogenes*, *S. hominis* – по 1 (16,6%). Из представителей рода *Pseudomonas* выделены: *P. aeruginosa* – 2 (33,3%) и *P. fluorescens* – 1 (16,6%). При исследовании четвертичных посевов выделена 1 ассоциация: *S. aureus* + *P. mirabilis* (100%).

Штаммы золотистого стафилококка оказались наименее устойчивы к меропенему (2,44%), имипенему (2,94%), офлок-

сацину (7,5%), цефазолину (8,33%), норфлоксацину (11,11%), ципрофлоксацину (12,2%), цефалотину (12,9%), доксициклину (16,67%), пефлоксацину (18,42%), цефотаксиму (22,22%), рифампицину (24,39%), ванкомицину (26,67%), нетромицину (29,27%), оксациллину – 33,33% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к ко-тримоксазолу (37,5%), амикацину (38,64%), гентамицину (40%), ампициллину+сульбактам (42,5%), амоксициллину+клавуланат (52,63%), клиндамицину (54,76%), канамицину (56,25%), эритромицину (60,98%), хлорамфениколу (66,67%), линкомицину – 69,77% устойчивых штаммов. Наибольшая резистентность изолятов *S. aureus* выявлена к тетрациклину (78,13%), пенициллину (85,71%), азитромицину – 100% резистентных штаммов.

KOC оказались наименее резистентны к цефазолину (0%), цефотаксиму (0%), меропенему (0%), имипенему (2,7%), нетромицину (23,08%), ванкомицину (26,92%), офлоксацину (32%), ампициллину+сульбактам (32%), амоксициллину+клавуланат (36%), цефалотину (36,36%), ципрофлоксацину (38,46%), норфлоксацину (40%), доксициклину (40%), пефлоксацину (42,31%), амикацину (42,31%), гентамицину – 48% устойчивых штаммов. Более высокий уровень устойчивости был выявлен к ко-тримоксазолу (50%), рифампицину (53,85%), эритромицину (69,23%), клиндамицину (73,08%), хлорамфениколу (76,19%), оксациллину (77,78%), линкомицину (80,77%), канамицину (85%), пенициллину (96,3%), тетрациклину (100%), азитромицину – 100% резистентных штаммов.

По сравнению с золотистым стафилококком, *KOC* оказались достоверно более устойчивы к канамицину, рифампицину, офлоксацину, пефлоксацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину ($p<0,05$), а также к

тетрациклину ($p<0,01$) и оксациллину ($p<0,001$).

Изоляты энтеробактерий показали наименьшую резистентность к имипенему (0%), амикацину (11,63%), ципрофлоксацину (17,14%), цефотаксиму (19,51%), цефокситину (24,24%), азтреонаму (25,71%), офлоксацину (25,71%), пефлоксацину (28,57%), нетромицину (28,57%), цефтазидиму (29,27%), цефуроксиму (34,38%), пиперациллину (39,39%), ко-тримоксазолу – 39,53% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к амоксициллину+клавуланат (40,38%), гентамицину (50%), канамицину (51,52%), цефалотину (57,14%), мециллину – 62,5% устойчивых штаммов. Высокая степень резистентности была выявлена к хлорамфениколу (71,88%), тетрациклину (76,19%), тикарциллину (76,19%), амоксициллину – 78,05% резистентных штаммов.

Штаммы псевдомонад оказались наименее устойчивы к пиперациллину+тазобактам (0%), амикацину (13,89%), имипенему (16,67%), ципрофлоксацину (28,13%), пиперациллину (40%), азтреонаму (54,84%), тикарциллину (57,14%), гентамицину (58,33%), нетромицину – 61,11% резистентных штаммов. Высокая устойчивость отмечена к цефтазидиму (64,71%), ко-тримоксазолу (75%), пефлоксацину (80%), офлоксацину – 88,46% устойчивых изолятов.

На основании данных об этиологической структуре возбудителей посттравматического остеомиелита и резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам нами разработан протокол эмпирической антибактериальной терапии данной патологии с учётом динамики пейзажа микробной флоры (таблица 3).

При гематогенном остеомиелите *НГОП* встречались достоверно чаще по сравнению с посттравматическим остео-

Таблица 3

**Схема эмпирической антибиотикотерапии посттравматического
остеомиелита**

Микроорганизмы	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
Рекомендуемые к использованию препараты до 18 дня госпитализации		
<i>S. aureus</i>	цефалоспорины 1 поколения (цефазолин, цефалотин); цефотаксим	ванкомицин; фторхинолоны; рифампицин; карбапенемы
<i>KOC</i>	цефалоспорины 1 поколения (цефазолин, цефалотин); ампициллин+сульбактам; амоксикаллин+клавуланат; цефотаксим	ванкомицин; фторхинолоны; карбапенемы
<i>MRSA</i>	ванкомицин	линезолид
Рекомендуемые к использованию препараты после 18 дня госпитализации		
<i>Энтеробактерии</i>	цефотаксим; аминогликозиды (гентамицин, амикацин, нетромицин)	цефтазидим; фторхинолоны; карбапенемы; азтреонам
<i>Псевдомонады</i>	аминогликозиды (гентамицин, амикацин, нетромицин)	ципрофлоксацин; карбапенемы; азтреонам
<i>Staphylococcus spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>	амикацин + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин); гентамицин + ампициллин + клавуланат	ципрофлоксацин + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин); карбапенемы
<i>S. aureus</i> + <i>энтеробактерия</i>	амикацин + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин)	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин) или цефтазидим; нетромицин + цефотаксим или азтреонам; карбапенемы
Состав микрофлоры не известен или имеются клинические признаки анаэробной инфекции	амикацин + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин) + метронидазол	фторхинолон (ципрофлоксацин) + цефалоспорин 1 поколения (цефазолин, цефалотин) + метронидазол; карбапенемы

миелитом (7,37% и 1,37%, соответственно; $p < 0,05$). В отношении других микроорганизмов достоверных различий выявлено не было. Наиболее часто у пациентов с гематогенным остеомиелитом встречалась ассоциация *P. aeruginosa* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 6 (35,29%), а при посттравматическом остеомиелите группа ассоциаций: *S. aureus* + *Pseudomonas spp.* – 12 (25,53%), *KOC* + *Pseudomonas spp.* – 9 (19,15%), *S. aureus* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 8 (17,02%).

Кроме того, при первичных посевах

было выделено 10 представителей анаэробов: 5 представителей рода *Bacteroides*, из которых наиболее часто встречался *B. fragilis* – 4 штамма; по 2 представителя *Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.*, 1 представитель рода *Fusobacterium*.

При сравнении чувствительности микрофлоры к антимикробным препаратам при изученных нозологических формах выявлены следующие закономерности. Штаммы золотистого стафилококка при хроническом посттравматическом остеомиелите оказались достоверно более устойчивы к пенициллину, цефалотину, це-

фепиму, амикацину, нетромицину, ципрофлоксацину ($p < 0,05$), а КОС к цефалотину, канамицину, норфлоксацину ($p < 0,01$). Изоляты энтеробактерий, выделенные от пациентов с гематогенным остеомиелитом характеризовались достоверно более высоким уровнем резистентности к офлоксацину, ципрофлоксацину, гентамицину, мециллину ($p < 0,05$), а также к пefлоксацину, пиперациллину, амоксициллину ($p < 0,01$) и имипенему, нетромицину, цефуроксиму, цефотаксиму, амоксициллину+клавуланат, ко-тримоксазолу, тетрациклину ($p < 0,001$). Псевдомонады при гематогенном остеомиелите продемонстрировали более низкую чувствительность к гентамицину, ко-тримоксазолу ($p < 0,05$), тикарциллину, пиперациллину, нетромицину, пefлоксацину ($p < 0,01$) и имипенему ($p < 0,001$).

Выводы

1. Ведущую роль в качестве этиологического фактора гематогенного и посттравматического остеомиелитов занимает аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора, представленная в основном родом *Staphylococcus* (45,3% и 50,9% соответственно), реже – семействами *Enterobacteriaceae* (20,9% и 21,8% соответственно) и *Pseudomonadaceae* (23,2% и 20,4% соответственно).

2. В процессе нахождения в стационаре у пациентов отмечается увеличение количества высевов представителей грамотрицательной флоры, представленной энтеробактериями, псевдоманадами, в тоже время удельный вес грамположительной флоры снижается.

3. Изменение динамики пейзажа микробной флоры, увеличение резистентности аэробных и факультативно-анаэробных возбудителей к целому ряду антибактериальных препаратов, используемых в клинической практике (пенициллин, цефало-

тин, гентамицин, канамицин, амоксициллин), множественная устойчивость микроорганизмов, вызывают необходимость проведения постоянного микробиологического мониторинга с последующей разработкой протоколов эмпирической антибиотикотерапии и их коррекции по данным мониторинга.

4. На основании полученных данных о динамике пейзажа микробной флоры и её чувствительности к антибактериальным препаратам разработаны схемы рациональной эмпирической антибиотикотерапии изученных нозологических форм, которые позволили сократить сроки госпитализации при гематогенном и посттравматическом остеомиелите на 3,2 койко-дня ($p < 0,05$) и 4,3 койко-дня ($p < 0,05$) соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирасланов, Ю. А. Хирургическое лечение остеомиелита длинных трубчатых костей / Ю. А. Амирасланов, В. А. Митишин, А. М. Светухин // Первый Белорус. междунар. конгресс хирургов. – Витебск, 1996 – С. 5-7.
2. Зайцев, А. Б. Хирургическое лечение больных с остеомиелитом нижних конечностей / А. Б. Зайцев, М. И. Бобров, Ю. И. Власов // Первый Белорус. Междунар. конгресс хирургов. – Витебск, 1996. – С. 35-36.
3. Хронический остеомиелит (пластическая хирургия) / Г. Д. Никитин [и др.]. – Ленинград, 1990. – С. 197.
4. Овчинников, В. А. Принципы комплексного лечения посттравматического остеомиелита / В. А. Овчинников, А. Б. Базаев, С. В. Петров // Первый Белорус. Междунар. конгресс хирургов. – Витебск, 1996. – С. 79-80.
5. Стручков, В. И. Хирургические инфекции / В. И. Стручков, В. К. Гостищев, Ю. В. Стручков. – М., 1991. – 560 с.
6. Яковлев, В. П. Применение ципрофлоксацина при лечении и профилактике хирургической инфекции / В. П. Яковлев // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 7. – С. 38-44.
7. Bassetti, D. Ciproflaxacin in clinical practice: New light on established and emerging uses / D. Bassetti, E. Concia, M. Solbiati; ed. H. Zode. – Berlin, 1990. – P. 109-112.

8. Genty, Z. O. Proc. Intern jump on Ciproflaxacin / Z. O. Genty // D. Adeun W. Schilling cdr. Dresden. – 1998. – P. 1429-1477.
9. Антиинфекционная химиотерапия: практическое руководство / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Москва, 2002. – 190 с.
10. Антибиотики: новые механизмы передачи резистентности // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т.43, № 6 – С. 3-6.
11. Показатели чувствительности-устойчивости к антибиотикам микроорганизмов, выделенных от больных с послеоперационной раневой инфекцией / М. П. Королевич [и др.] // Здоровоохранение. – 1995. – № 9. – С. 23-26.
12. Анаэробная инфекция: этиология, патогенез, антибактериальная терапия: методические рекомендации МЗ РБ. – Минск, 1998 – С. 39.
13. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ министерства здравоохранения СССР №535 от 22 апреля 1985 г. – М., 1985.
14. Навашин, П. С. Рациональная антибиотикотерапия / П. С. Навашин, И. П. Фомина. – М., 1982. – 496 с.
15. Федянин, С. Д. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам с помощью тест-систем «АБ Стаф», «АБ-Псев», «АБ-Энтер» / С. Д. - Федянин, В. К. Окулич // Медицинская панорама: науч.-практич. журнал для врачей и деловых кругов медицины. – Минск, 2002. – С. 19.

Адрес для корреспонденции

210038, Республика Беларусь,
г. Витебск, ул. Короткевича д. 20, кв.122,
тел. моб.: + 375 29 710-34-89,
e-mail: admin@vgmu.vitebsk.by,
Окулич В.К.

Поступила 3.06.2009 г.