

В.И. ПЕТУХОВ, В.П. БУЛАВКИН, В.К. ОКУЛИЧ, Ф.В. ПЛОТНИКОВ

## РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА С УЧЕТОМ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

УО «Витебский государственный медицинский университет»,  
Республика Беларусь

**Цель.** Оценить чувствительность к антибиотикам возбудителей, выделенных от пациентов с посттравматическим остеомиелитом, и разработать рекомендации по рациональной антибиотикотерапии.

**Материал и методы.** Бактериологическими методами обследован 191 пациент с посттравматическим остеомиелитом. Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression. Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression, а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)».

**Результаты.** Определено равное соотношение грамположительной и грамотрицательной флоры в течение всего времени нахождения пациентов в стационаре. *Pseudomonas aeruginosa* достоверно чаще встречается в четвертичных посевах по сравнению с первичными. Отмечается достоверный рост резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

**Заключение.** Использование разработанной схемы рациональной эмпирической антибиотикотерапии в комплексном лечении посттравматического остеомиелита позволило сократить сроки госпитализации пациентов с  $38 \pm 2,7$  до  $21,1 \pm 2,3$  койко-дней ( $p < 0,05$ ).

*Ключевые слова:* остеомиелит, антибиотик, антибиотикорезистентность

**Objectives.** To evaluate antibiotics sensitivity of pathogens obtained from the patients with the posttraumatic osteomyelitis and to work out recommendations concerning rational antibiotics therapy.

**Methods.** 191 patients with the posttraumatic osteomyelitis were examined using the biological method. Microorganisms' identification was carried out by means of the test-systems on the biochemical analyzer АТВ Expression. Evaluation of the microorganisms sensitivity to the antibacterial preparation was carried out on the biochemical analyzer АТВ Expression as well as using original test-systems «АБ-СТАПН», «АБ-ПСЕУ», «АБ-ГРАМ(-)» and «АБ-ЕНТЕР».

**Results.** Equal ratio of gram-positive and gram-negative floras during the whole period of patients' hospitalization was determined. *Pseudomonas aeruginosa* was reliably more frequently observed in the quaternary inoculations compared with the primary ones. Reliable growth of microorganisms' resistance to antibacterial preparations is registered.

**Conclusions.** Use of the developed scheme of the rational empirical antibiotics therapy in the complex treatment of posttraumatic osteomyelitis permitted to shorten hospitalization terms from  $38 \pm 2,7$  to  $21,1 \pm 2,3$  days ( $p < 0,05$ ).

*Keywords:* osteomyelitis, antibiotic, antibiotics resistance

### Введение

Проблема лечения осложнений травм и переломов длинных трубчатых костей относится к одной из самых трудных в разделе гнойной хирургии. Наиболее сложным в лечении является посттравматический остеомиелит. Частота данного осложнения при оскольчатых переломах достигает 38%. Актуальность проблемы определяется еще и тем, что поражаются лица трудоспособного возраста. Средние сроки восстановления трудоспособности составляют 140-380 дней, а выход на инвалидность достигает 50% [1, 2].

В комплексном лечении пациентов с посттравматическим остеомиелитом антимикробная химиотерапия занимает одно из ведущих мест наряду с хирургическим вмешательством, иммуноткорректирующей терапией [3, 4]. В настоящее время отмечается существенное различие дан-

ных в отечественной и зарубежной литературе об этиологической структуре посттравматического остеомиелита. Так, по данным И.А. Ерюхина [5], в 96% случаев при хроническом остеомиелите выявляется мономикробная флора, в 48,6% возбудители представлены грамотрицательной палочкой, в 6,6% — *P.aeruginosa*, в 41,3% — стафилококками, в 2,6% — гемолитическим стрептококком, в 3,3% — *S.aureus* [6]. В исследовании же В. Виттвера с соавт. [7] при хроническом остеомиелите выявлено преобладание грамположительной флоры (72,56%), в то время как грамотрицательная встречалась в 27,46% случаев. Наиболее часто выделялся *S.aureus* — 52% и *S.epidermidis* — 13,7%. Реже высевались *P.aeruginosa* — 11,14% и *Enterobacter* spp. — 5,43%.

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 [8]. Изучение этиологической структуры посттравматического остеомиелита, проведение мониторинга антибиотикорезистентности выделенной микрофлоры с последующей разработкой схем рациональной антибиотикотерапии дает возможность улучшить результаты лечения пациентов и замедлить рост устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам [9]. 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 [10].

**Цель** исследования: оценить чувствительность к антибиотикам возбудителей, выделенных от пациентов с посттравматическим остеомиелитом, и разработать рекомендации по рациональной антибиотикотерапии.

### Материал и методы

Под нашим наблюдением в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» (РЦИХ) в период с 1998 по 2010 годы находилось 1850 пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом. Среди них мужчин было 1 444, женщин – 406 (78% и 22% соответственно,  $p < 0,001$ ). Из них прооперированно 827, каждому пациенту в среднем было проведено по 1,9 оперативных вмешательств. Из операций на костях наиболее часто выполнялась санация остеомиелитических очагов с последующим пластическим закрытием дефекта костной (32,3%) и мышечной (34,1%) тканью, а также внеочаговый компрессионно-дистракционный остеосинтез аппаратом Илизарова (42%). С целью закрытия дефектов кожи использовалась аутодермопластика свободным перемещенным кожным лоскутом. У 226 пациентов произведена катетеризация нижней надчревной артерии для внутриартериального введения антибактериальных препаратов (линкозамиды, карбапенемы, фторхинолоны). Введение препаратов проводилось круглосуточно из расчета 2 мл/ч с использованием шприцевого дозатора ДШ-08 (Висма, РБ). Вводилась половинная суточная доза антибактериального препарата, разведенная в 0,9% растворе NaCl [11].

С целью оптимизации антибактериальной

терапии был проведен ретроспективный анализ результатов обследования 2-х групп пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом различной локализации (таблица 1). Остеомиелитические очаги достоверно чаще локализовались в костях голени ( $p < 0,05$ ), что совпадает с данными литературы [1, 2]. К первой группе были отнесены пациенты, обследованные на базе бактериологической лаборатории РЦИХ в период с 1998 по 2004 год (100 пациентов), ко второй группе – обследованные в 2008 – 2010 годах (91 пациент). Пациенты обследовались от 1 до 8 раз в зависимости от длительности госпитализации.

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

Идентификацию микроорганизмов и оценку чувствительности к антибактериальным препаратам проводили с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux», методом стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде согласно «Методам по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» Министерства здравоохранения РБ [12], а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)», «АБ-АН» для определения чувствительности стафилококков, псевдомонад, энтеробактерий, грамотрицательной флоры и анаэробов [13]. Изоляты с промежуточной чувствительностью к антибиотикам для удобства представления данных относили к резистентным. В связи с высокой клинической значимостью *P.aeruginosa*, данные по синегнойной палочке представляются отдельно от остальных неферментирующих грамотрицательных палочек (НГОП). Определение чувствительности микроорганизмов к антисептикам проводили согласно рекомендациям [14].

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica 6.0» и «Excel». Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков. Для признаков с нормальным распределением рассчитывали среднюю арифметическую ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), результаты представлялись в виде  $M \pm \sigma$ . Сравнение относительных частот признаков проводили с помощью

## Локализация остеомиелитических очагов

Локализация	Посттравматический остеомиелит 1998-2004 годы (n=100)		Посттравматический остеомиелит 2008-2010 годы (n=91)	
	муж.	жен.	муж.	жен.
	Ключица	1	—	—
Ребро	—	1	—	—
Плечевая кость	3	3	2	1
Кости предплечья	1	—	—	2
Кости, образующие локтевой сустав	1	—	—	—
Локтевая кость	3	—	—	—
Кости кисти	3	—	5	3
Подвздошная кость	—	—	—	—
Бедренная кость	15	6	10	1
Надколенник	2	—	—	—
Кости голени (большеберцовая и малоберцовая)	12	2	28	4
Большеберцовая кость	26	8	22	1
Малоберцовая кость	2	—	1	—
Кости, образующие голеностопный сустав	1	1	1	—
Бедренная и большеберцовая кости	1	—	1	3
Кости стопы	6	1	5	—
Кости голени и стопы	1	—	1	—
Всего	78	22	76	15

функции «Вероятностный калькулятор» в программе «Statistica 6.0». Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В первичных посевах первой группы обследованных пациентов наиболее часто выделялись стафилококки — 66 штаммов (56,9%), которые были представлены *S.aureus* — 46 (39,6%) и коагулазоотрицательными стафилококками (КОС) — 20 (17,2%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis* — 5 (4,3%), *S.xylosum*, *S.capitis* — по 4 (3,4%), *S.similans* — 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*, *Klebsiella ornithinolytica* — по 3 (2,5%), *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* — по 2 (1,7%), *P.vulgaris*, *Klebsiella planticola*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes* — по 1 изоляту (0,8%). Из представителей рода *Pseudomonas* в основном была выделена *P.aeruginosa* — 19 (16,3%), в одном случае *P.putida* (0,8%). Семейство *Streptococcaceae* было представлено одним видом — *S.dysgalactiae* (0,8%). НГОП идентифицированы в одном случае как *Acinetobacter baumannii* — 1 (0,8%). Средний срок выполнения первичных посевов составил  $6 \pm 1$  койко-дня.

Во вторичных посевах (обследовано 54 пациента) выделялись стафилококки — 27 штаммов (42,1%), которые были представлены *S.aureus* — 16 (25%) и КОС — 11 (17,2%). Последние идентифицированы как *S.capitis* — 4 (6,25%), *S.lentus* — 2 (3,1%), *S.xylosum*, *S.epidermidis*, *S.chromogenes*, *S.equorum*, *S.gallinarum* — по 1 изоляту (1,5%). Представители семейства *Enterobacteriaceae* (14 штаммов - 21,8%) были идентифицированы как *P.mirabilis* — 4 (6,25%), *K.pneumoniae* — 3 (4,6%), *E.coli*, *E.cloacae* — 2 (3,1%), *P.vulgaris*, *S.marcescens*, *K.ornithinolytica* — по 1 штамму (1,5%). Псевдомонады были в основном представлены *P.aeruginosa* — 16 (25%), однажды — *P.putida* (1,5%). НГОП идентифицированы как *A.baumannii*, *A.hydrophyla* — по 1 изоляту (1,5%). Средний срок выполнения вторичных посевов составил  $18 \pm 1,8$  койко-дня.

В третичных посевах (обследовано 25 пациентов) было выявлено 13 штаммов стафилококков (44,8%), представленных *S.aureus* — 10 (34,4%) и КОС — 3 (10,3%), которые идентифицированы как *S.chromogenes*, *S.cohnii*, *S.hominis* — по 1 изоляту (3,4%). Энтеробактерии — 4 штамма (13,6%) были идентифицированы как *K.ornithinolytica* — 2 (6,8%), *E.coli*, *K.planticola* — по 1 штамму (3,4%). Из представителей рода *Pseudomonas* чаще выделялась *P.aeruginosa* — 7 (24,1%) и однократно *P.fluorescens* — 1 (3,4%). Семейство *Streptococcaceae* было представлено одним изолятом *E.faecalis* (3,4%). Средний срок

выполнения третичных посевов составил  $32 \pm 4,4$  койко-дня.

Уменьшение количества вторичных и третичных посевов связано с излечением ряда пациентов.

В четвертичных посевах (обследовано 10 пациентов) чаще определялись стафилококки – 6 штаммов (54%), представленные *S.aureus* и КОС – по 3 изолята (27%). Последние идентифицированы как *S.capitis* – 2 (18%), *S.epidermidis* – 1 штамм (9%). Энтеробактерии – 5 штаммов (46%) были идентифицированы как *K.pneumoniae* – 2 (18%), *K.ornithinolytica*, *P.mirabilis*, *K.oxytosa* – по 1 изоляту (9%). Посевы были выполнены в среднем на  $45,6 \pm 7$  койко-день.

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

В ассоциациях чаще выделялись стафилококки – 18 штаммов (38,3%), которые были представлены *S.aureus* – 10 (21,2%) и КОС – 8 (17,02%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis*, *S.simulans* – по 2 штамма (4,2%), *S.cohnii*, *S.lugdunensis*, *S.xylosum*, *S.capitis* – по 1 изоляту (2,1%). Энтеробактерии были представлены 17 штаммами (36,2%) и идентифицированы как *P.mirabilis* – 5 (10,6%), *E.coli* – 4 (8,5%), *E.cloacae* – 3 (6,4%), *M.morganii* – 2 (4,2%), *K.pneumoniae*, *E.aerogenes*, *K.ornithinolytica* – по 1 изоляту (2,1%). Из представителей рода *Pseudomonas* чаще выделялась *P.aeruginosa* – 10 (21,3%), в одном случае – *P.putida* (2,1%).

Во вторичных посевах установлено 12 вариантов микробных ассоциаций из которых наиболее часто встречались: *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 1 (8,3%), КОС + представитель семейства Enterobacteriaceae – 2 (16,6%), КОС + *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 (10,7%) и КОС – 7 (25%). Последние идентифицированы как *S.capitis*, *S.lentus* – 2 (7,1%), *S.xylosum*, *S.chromogenes*, *S.gallinarum* – по 1 изоляту (3,5%). Энтеробактерии были представлены 9 штаммами (32,1%) и идентифицированы как *P.mirabilis*,

*K.pneumoniae*, *E.coli* – по 2 штамма (7,1%), *E.cloacae*, *P.vulgaris*, *K.ornithinolytica* – по 1 изоляту (3,5%). *P.aeruginosa* выделена в 6 случаях (21,4%), а *P.putida* – в 1 (3,5%). НГОП были идентифицированы одним представителем – *A.hydrophyla* (3,5%).

При исследовании третичных посевов выделено 3 ассоциации: КОС + *Pseudomonas* spp. – 2 случая (67%), *S.aureus* + *Pseudomonas* spp. – 1 случай (33%). В ассоциациях присутствовали 3 штамма стафилококков (50%), представленных *S.aureus* – 1 (16,6%) и КОС – 2 (33,3%). Последние были идентифицированы как *S.chromogenes*, *S.hominis* – по 1 изоляту (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%).

Спектр микробной флоры у пациентов с посттравматическим остеомиелитом в 1998-2004 годах представлен на рисунке 1. Динамика пейзажа микробной флоры у пациентов с посттравматическим остеомиелитом в 1998-2004 годах представлена на рисунке 2.

Штаммы золотистого стафилококка оказались наиболее устойчивы к меропенему (2,44%), имипенему (2,94%), офлоксацину (7,5%), цефазолину (8,33%), норфлоксацину (11,11%), ципрофлоксацину (12,2%), цефалотину (12,9%), доксициклину (16,67%), пefлоксацину (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.

КОС оказались наиболее 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%), пefлоксацину (42,31%), амикацину (42,31%), гентамицину – 48% устойчивых штаммов.



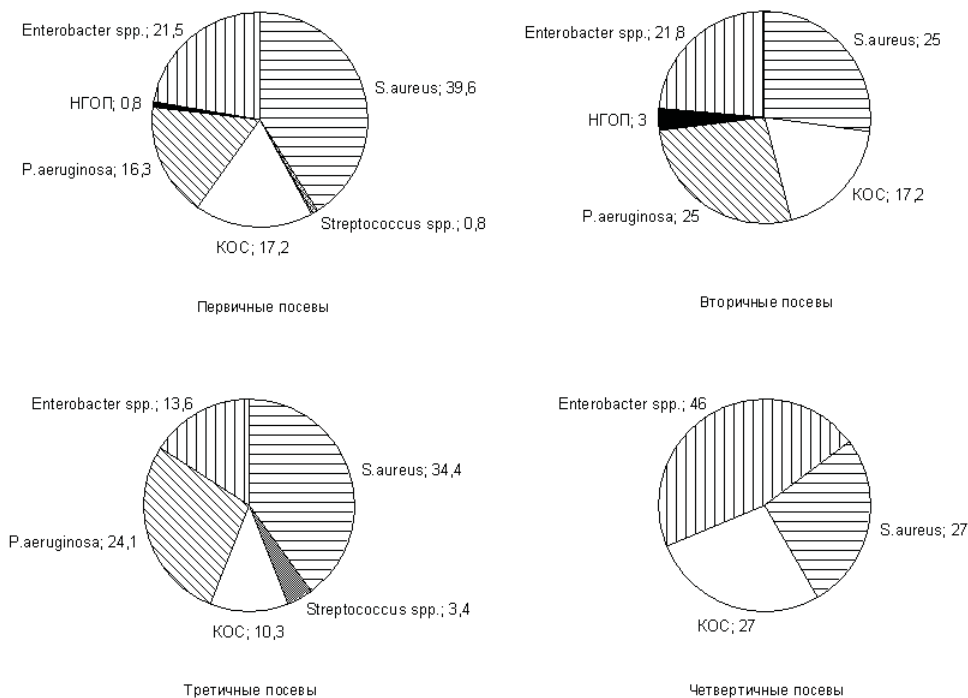


Рис. 1. Спектр микробной флоры у пациентов с посттравматическим остеомиелитом в 1998-2004 годах (%)

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.

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 –

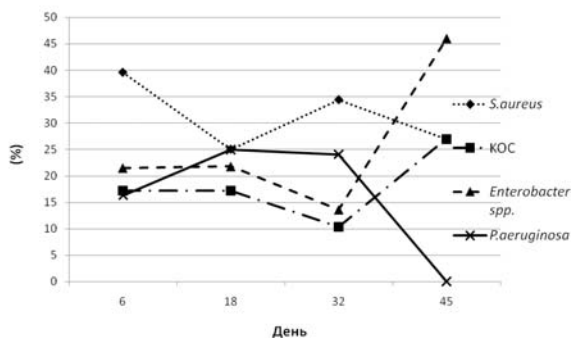
39,53% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к амоксициллину+клавуланат (40,38%), гентамицину (50%), канамицину (51,52%), цефалотину (57,14%), мециллинаму – 62,5% устойчивых штаммов. Высокая степень резистентности была выявлена к хлорамфениколу (71,88%), тетрациклину (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.

При исследовании частоты встречаемости и резистентности отдельных видов и групп микроорганизмов у пациентов с посттравматическим остеомиелитом в период с 1998 по 2004 годы установлено, что:

S.aureus достоверно чаще встречался в первичных посевах по сравнению со вторичными (39,6% и 25% соответственно;  $p < 0,05$ ); E.coli достоверно чаще встречалась в первичных посевах по сравнению с четвертичными (4,3% и 0% соответственно;  $p < 0,05$ ); P.mirabilis достоверно чаще встречался в первичных посевах по сравнению с третичными (5,1% и 0% соот-

Рис. 2. Динамика пейзажа микробной флоры у пациентов с посттравматическим остеомиелитом в 1998-2004 годах (%) (1 группа)



ветственно;  $p < 0,05$ ); *Klebsiella* spp. достоверно чаще встречались в четвертичных посевах по сравнению с первичными (36,3% и 5,1% соответственно;  $p < 0,05$ ); представители рода *Pseudomonas* достоверно чаще встречались в первичных, вторичных и третичных посевах по сравнению с четвертичными (15,3%, 26,5%, 27,5% и 0% соответственно;  $p < 0,05$ );

Грамположительная флора, представленная стафилококками и стрептококками, достоверно чаще встречалась в первичных посевах по сравнению со вторичными посевами (57,7% и 42,1% соответственно;  $p < 0,05$ );

По сравнению с золотистым стафилококком, КОС оказались достоверно более устойчивы к канамицину, рифампицину, офлоксацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину ( $p < 0,05$ ), а также к тетрациклину ( $p < 0,01$ ) и оксациллину ( $p < 0,001$ ).

В первичных посевах второй группы (91 пациент) наиболее часто выделялись стафилококки – 68 штаммов (66%), которые были представлены *S.aureus* – 59 (57,3%) и КОС – 9 (8,7%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis*. Энтеробактерии были представлены 14 изолятами (15,5%) и идентифицированы как *E.coli* – 7 (6,8%), *P.mirabilis* – 5 (4,9%), *K.pneumoniae* – 4 (3,9%). Род *Pseudomonas* представлен *P.aeruginosa* – 11 штаммов (10,7%). Семейство Streptococcaceae было представлено одним видом *S.pyogenes* – 2 штамма (1,9%). НГОП были идентифицированы как *A.baumannii* – 6 изолятов (5,8%). Средний срок выполнения первичных посевов составил  $2,16 \pm 0,34$  койко-дня.

Во вторичных посевах (обследовано 18 пациентов) наиболее часто выделялись стафилококки – 14 штаммов (66,6%), которые были представлены *S.aureus* – 12 (57,1%) и КОС – 2 (9,5%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis*. Энтеробактерии были представлены 2 изолятами (9,5%) и идентифицированы как *E.coli*. Род *Pseudomonas* представлен *P.aeruginosa* – 3 штамма (14,3%). Семейство Streptococcaceae было представлено *S.pyogenes* – 1 штамм (4,8%). НГОП идентифицированы в одном случае как *A.baumannii* (4,8%). Средний срок выполнения вторичных посевов составил  $15,5 \pm 2,5$  койко-дня.

В третичных посевах (обследовано 8 пациентов) наиболее часто выделялись стафилококки – 6 штаммов (54,5%), которые были представлены *S.aureus*. Род *Pseudomonas* представлен 3 изолятами *P.aeruginosa* (27,3%). НГОП идентифицированы как *A.baumannii* – 2 изолята (18,2%). Средний срок выполнения третичных посевов составил  $27,1 \pm 5,4$  койко-дня.

В четвертичных посевах (обследовано 4 пациента) наиболее часто выделялась *P.aeruginosa* – 3 штамма (60%). *S.aureus* был идентифицирован в 2 случаях (40%). Средний срок выполнения четвертичных посевов составил  $52 \pm 10,7$  койко-дня.

В первичных посевах выделено 5 вариантов ассоциаций микробной флоры, из которых наиболее часто встречались: *S.aureus* + представитель семейства Enterobacteriaceae – 7 (50%), *S.aureus* + *Pseudomonas* spp. – 3 (21%), *S.aureus* + НГОП – 2 (14%), НГОП + *E.coli*, *S.aureus* + *S.pyogenes* – по 1 (7%).

В ассоциациях чаще выделялись стафилококки – 13 штаммов (46,4%), которые были представлены *S.aureus*. Энтеробактерии были представлены 8 изолятами (28,5%) и идентифицированы как *E.coli* – 5 (17,9%), *P.mirabilis* – 3 (10,7%). Род *Pseudomonas* представлен *P.aeruginosa* – 3 штамма (10,7%). Семейство Streptococcaceae было представлено одним изолятом *S.pyogenes* (3,6%). НГОП идентифицированы как *A.baumannii* – 3 изолята (10,7%).

Во вторичных посевах выделено 4 варианта ассоциаций микробной флоры: *S.aureus* + *E.coli*, *S.aureus* + *P.aeruginosa*, *S.aureus* + НГОП, НГОП + *S.epidermidis* – по 1 (25%). Наиболее часто выделялись стафилококки – 4 штамма (57,1%), которые были представлены *S.aureus* – 3 (42,9%) и *S.epidermidis* – 1 (14,3%). *P.aeruginosa* выделялась в 2 случаях (28,6%). НГОП идентифицированы как *A.baumannii* – 1 изолят (14,3%).

В третичных посевах выделено 2 варианта ассоциаций микробной флоры: *S.aureus* + НГОП – 2 (67%), *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 1 (33%). Наиболее часто выделялся *S.aureus* – 3 (50%). *P.aeruginosa* выделялась в 1 случае (17%). НГОП идентифицированы как *A.baumannii* – 2 штамма (33%).

При исследовании четвертичных посевов выделена 1 ассоциация: *S.aureus* + *P.aeruginosa* (100%).

Спектр микробной флоры у пациентов с посттравматическим остеомиелитом 2008-2010 годах представлен на рисунке 3. Динамика пейзажа микробной флоры у пациентов с посттравматическим остеомиелитом в 2008-2010 годах представлена на рисунке 4.

Штаммы золотистого стафилококка оказались наименее устойчивы к ванкомицину (0%), офлоксацину (6%), амикацину (16%), норфлоксацину (33%). Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к ципрофлоксацину (43%), цефазолину (48%). Наибольшая резистентность изолятов *S.aureus* выявлена к оксациллину (50%), линкомици-

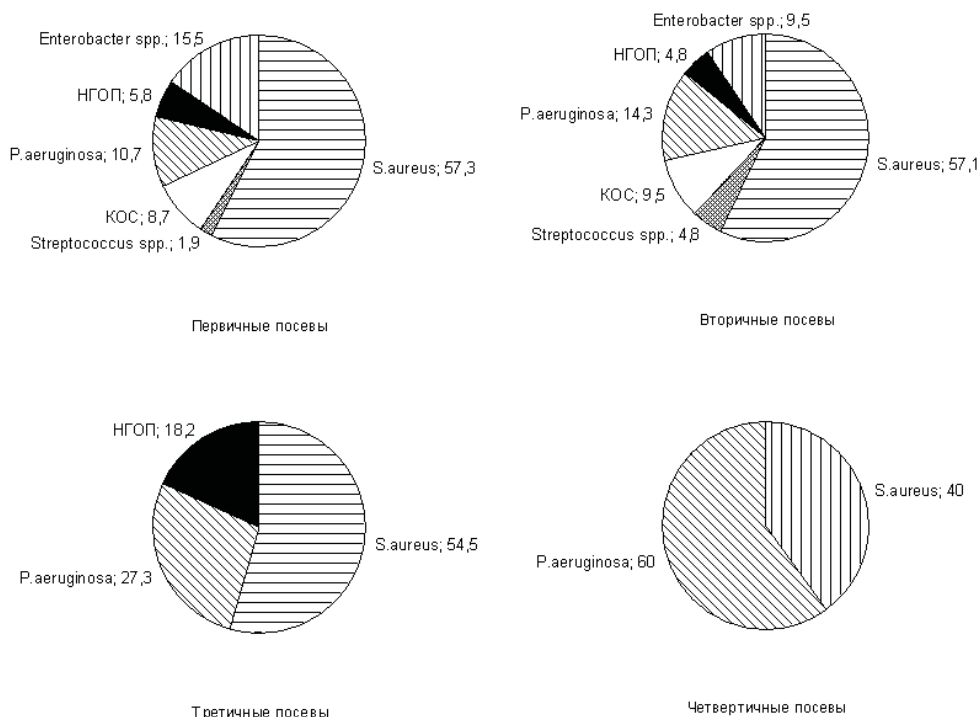


Рис. 3. Спектр микробной флоры у пациентов с посттравматическим остеомиелитом в 2008-2010 годах (%)

ну (50%), цефотаксиму (53%), клиндамицину (58%), эритромицину (60%).

КОС оказались наименее резистентны к ванкомицину (0%), меропенему (0%), амикацину (7%), цiproфлоксацину (9%), цефотаксиму (11%), цефазолину (27%), офлоксацину (29%). Более высокий уровень устойчивости был выявлен к клиндамицину (40%), эритромицину (50%), линкомицину – 88% резистентных штаммов.

Изоляты энтеробактерий показали наименьшую резистентность к амикацину (0%), имипенему (8%), цiproфлоксацину (9%), меропенему (10%), цефтриаксону (13%), цефтазидиму (15%), цефепиму (17%), офлоксацину (22%), цефоперазону (25%). Высокая устойчи-

вость была продемонстрирована к гентамицину, амоксицилину+клавулат, нетилмицину – 50% устойчивых штаммов.

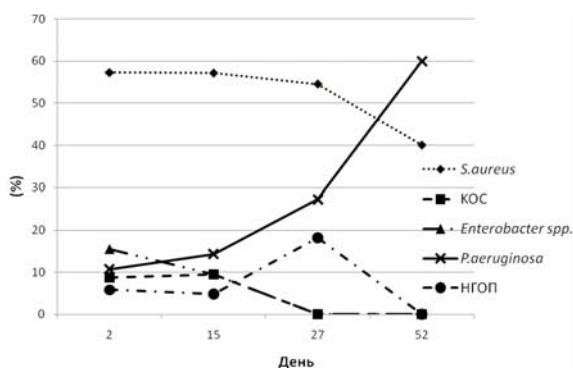
Штаммы псевдомонад оказались наименее устойчивы к цефоперазону, левофлоксацину (0%). Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к цефтазидиму (25%), цефепиму (36%), амикацину (41%), меропенему (42%), имипенему (50%). Высокая устойчивость отмечена к цiproфлоксацину (73%), офлоксацину – 85% устойчивых изолятов.

НГОП оказались наименее устойчивы к нетилмицину, тобрамицину – 0% устойчивых штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к офлоксацину (33%), левофлоксацину (33%), амикацину (43%). Высокая устойчивость отмечена к меропенему (64%), имипенему (69%), цефепиму (93%), цiproфлоксацину, цефтазидиму, цефоперазону – 100% устойчивых изолятов.

При исследовании частоты встречаемости и резистентности отдельных видов и групп микроорганизмов у пациентов с посттравматическим остеомиелитом в период с 2008 по 2010 годы установлено, что:

КОС высевались достоверно чаще в первичных посевах по сравнению с третичными (8,7% и 0%, соответственно;  $p < 0,01$ ); E.coli достоверно чаще встречалась в первичных посевах по сравнению третичными (6,8% и 0%, соответственно;  $p < 0,01$ ); энтеробактерии достоверно чаще встречались в первичных по-

Рис. 4. Динамика пейзажа микробной флоры у пациентов с посттравматическим остеомиелитом в 2008-2010 годах (2 группа)



севах по сравнению с третичными (15,5% и 0% соответственно;  $p < 0,001$ ); в отличие от предыдущих исследований *Klebsiella spp.* достоверно чаще встречались в первичных посевах по сравнению с вторичными (3,9% и 0% соответственно;  $p < 0,05$ ); *Proteus spp.* достоверно чаще встречались в первичных посевах по сравнению с вторичными (4,9% и 0% соответственно;  $p < 0,05$ ); НГОП достоверно чаще высевались в первичных посевах по сравнению с четвертичными (5,8% и 0% соответственно;  $p < 0,05$ );

В отличие от предыдущих исследований *P.aeruginosa* достоверно чаще встречалась в четвертичных посевах по сравнению с первичными (60% и 10,7% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Штаммы *S.aureus* оказались достоверно более устойчивы по сравнению с КОС к цефотаксиму (53% и 13% соответственно;  $p < 0,001$ ) и ципрофлоксацину (43% и 9% соответственно;  $p < 0,01$ ); штаммы КОС показали достоверно более высокую устойчивость к линкомицину по сравнению с *S.aureus* (88% и 50% соответственно;  $p < 0,05$ ).

За период времени с 1998 по 2010 год отмечается статистически значимое увеличение резистентности *S.aureus* выделенных от пациентов с посттравматическим остеомиелитом к следующим препаратам: цефазолину (с 8,33% до 48%,  $p < 0,001$ ), цефотаксиму (с 22,22% до 53%,  $p < 0,001$ ), ципрофлоксацину (с 12,2% до 43%,  $p < 0,001$ ); КОС к цефазолину (с 0% до 15%,  $p < 0,05$ ); *P.aeruginosa* к амикацину (с 13,89% до 41%,  $p < 0,05$ ), имипенему (с 16,67% до 50%,  $p < 0,01$ ), ципрофлоксацину (с 28,13%

до 73%,  $p < 0,05$ ).

На основании полученных данных разработана схема рациональной эмпирической антибиотикотерапии посттравматического остеомиелита с учетом динамики видового состава возбудителей (таблица 2).

В связи с широким применением антисептиков для местного лечения в РЦИХ в 2009 году были проведены исследования резистентности к антисептикам высокоустойчивых к антибактериальным препаратам штаммов микроорганизмов выделенных от 19 пациентов с посттравматическим остеомиелитом. Штаммы *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.* оказались чувствительны к клинически действующим концентрациям растворов димексида, диоксидаина, йодопирона в 100% случаев.

### Выводы

1. Главную роль в качестве этиологического фактора посттравматического остеомиелита играет аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора, представленная в основном *Staphylococcus aureus* + коагулазоотрицательные стафилококки (66%), реже – семейством *Enterobacteriaceae* (15%) и неферментирующие грамотрицательные палочки + псевдомонады (15%).

2. В 2008-2010 годах отмечается равное соотношение грамположительной и грамотрицательной флоры в течение всего времени нахождения пациентов в стационаре; *Pseudomonas aeruginosa* достоверно чаще встречается в чет-

Таблица 2

#### Схема эмпирической антибиотикотерапии посттравматического остеомиелита на основании этиологической структуры и резистентности микроорганизмов к антибиотикам

Микроорганизмы	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
<i>S. aureus</i>	цефалоспорин 1-3 поколения;	ванкомицин; фторхинолоны; карбапенемы
MRSA*	ванкомицин	линезолид
КОС	цефалоспорин 1 поколения; амоксциллин + клавуланат;	ванкомицин; фторхинолоны; карбапенемы
Энтеробактерии	цефалоспорин 3 поколения; аминогликозиды	фторхинолоны; карбапенемы; азтреонам
Псевдомонады	аминогликозиды; цефалоспорины 3-4 поколения (цефтазидим, цефоперазон, цефепим)	фторхинолон 3-4 поколения; карбапенемы; азтреонам
<i>S. aureus</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>	амикацин + цефалоспорин 3-4 поколения (цефтазидим, цефоперазон, цефепим)	фторхинолон 3-4 поколения + цефалоспорин 3-4 поколения; ванкомицин + азтреонам; карбапенемы
Состав микрофлоры не известен	амикацин + цефалоспорин 3 поколения (цефтазидим, цефоперазон) + метронидазол	фторхинолон 3 поколения + ванкомицин + метронидазол; фторхинолон 4 поколения + ванкомицин; ванкомицин + азтреонам + метронидазол; карбапенемы

MRSA\* – метициллинрезистентный золотистый стафилококк



вертикальных посевах по сравнению с первичными (60% и 10,7% соответственно;  $p < 0,05$ ). Изменение динамики пейзажа микробной флоры по отношению к данным 1998-2004 годов объясняется инфицированием остеомиелитических очагов госпитальными высокоустойчивыми к антибактериальным препаратам штаммами *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

3. В период с 1998 по 2010 год отмечается достоверный рост резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. *Staphylococcus aureus* к цефазолину (с 8,33% до 48%,  $p < 0,001$ ), цефотаксиму (с 22,22% до 53%,  $p < 0,001$ ), ципрофлоксацину (с 12,2% до 43%,  $p < 0,001$ ); коагулазоотрицательных стафилококков к цефазолину (с 0% до 15%,  $p < 0,05$ ); *Pseudomonas aeruginosa* к амикацину (с 13,89% до 41%,  $p < 0,05$ ), имипенему (с 16,67% до 50%,  $p < 0,01$ ), ципрофлоксацину (с 28,13% до 73%,  $p < 0,05$ ), что поставило нас перед необходимостью разработки схемы эмпирической антибиотикотерапии.

4. Использование разработанной схемы рациональной эмпирической антибиотикотерапии в комплексном лечении посттравматического остеомиелита позволило сократить сроки госпитализации пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом с  $38 \pm 2,7$  до  $21,1 \pm 2,3$  койко-дней ( $p < 0,05$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амирасланов, Ю. А. Хирургическое лечение остеомиелита длинных трубчатых костей / Ю. А. Амирасланов, В. А. Митишин, А. М. Светухин // Первый Белорус. междунар. конгр. хирургов. – Витебск, 1996. – С. 5-7.
2. Хронический остеомиелит (пластическая хирургия) / Г. Д. Никитин [и др.]. – Ленинград, 1990. – 197 с.
3. Стручков, В. И. Хирургические инфекции / В. И. Стручков, В. К. Гостищев, Ю. В. Стручков, 1991. – 560 с.
4. Яковлев, В. П. Применение ципрофлоксацина при лечении и профилактике хирургической инфекции / В. П. Яковлев // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 7. – С. 38-44.
5. Ерюхин, И. А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия / И. А. Ерюхин // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 1998. – № 1. – Ч. 1. – С. 85-91.
6. Зеленко, А. В. Микрофлора и ее чувствительность к антибиотикам у больных хроническим остеомиелитом / А. В. Зеленко // Первый Белорус. Междунар. Конгр. хирургов. – Витебск, 1996. – С. 38-39.

7. Виттвер, В. Хронический остит – современная терапия / В. Виттвер, Р. Кеттерль // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 9. – С. 57-59.

8. Tajima, Y. Polyoxotungstates reduce the beta-lactam resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / Y. Tajima // Mini Rev. Med. Chem. – 2005. – Vol. 5, N 3. – P. 255-268.

9. Lazzarini, L. Osteomyelitis in long bones / L. Lazzarini, J. T. Mader, J.H. Calhoun // J. Bone Joint Surg. Am. – 2004. – Vol. 86, N A (10). – P. 2305-2318.

10. Tambic Andrasevic, A. Antibiotic resistance-bacteria fight back / A. Tambic Andrasevic // Acta Med. Croatica. – 2004. – Vol. 58, N 4. – P. 245-250.

11. Косинец, А. Н. Антибактериальная терапия в гнойной хирургии: рук. / А. Н. Косинец, В. К. Окулич, В. П. Булавкин. – Витебск: ВГМУ, 2002. – 600 с.

12. Марейко, А. М. Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: инструкция по применению / А. М. Марейко, Т. И. Сероокая; М-во здравоохранения РБ. – 2008. – 83 с.

13. Окулич, В. К. Разработка тест-систем для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам / В. К. Окулич, С. Д. Федянин, Е. А. Конопелько // Роль антропогенных и природных патогенов в формировании инфекц. и неинфекц. болезней человека: матер. междунар. конф., Минск, 8-9 окт. 2002 г. – Минск, 2002. – 453 с.

14. Красильников, А. П. Справочник по антисептике / А. П. Красильников. – Минск, 1995. – 367 с.

#### Адрес для корреспонденции

210023 Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
Витебский государственный  
медицинский университет,  
кафедра хирургии ФПК и ПК.  
тел. +375 29 591-21-70,  
e-mail: dr.plotnikov@mail.ru,  
Плотников Филипп Викторович

#### Сведения об авторах

Петухов В.И., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет».

Булавкин В.П., к.м.н., доцент кафедры хирургии ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет».

Окулич В.К., к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет».

Плотников Ф.В., магистр медицинских наук, аспирант кафедры хирургии ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет».

Поступила 12.10.2011 г.