

## **Частота выделения и лекарственная устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* при хроническом остеомиелите**

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

### ***Excretion rate and drug resistance of Pseudomonas aeruginosa for chronic osteomyelitis***

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

Государственное учреждение науки

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

---

Проанализировано 487 проб отделяемого из ран и свищей больных хроническим остеомиелитом. Выделено 670 штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий. На долю грамотрицательных бактерий приходилось 26,9% от всех выделенных штаммов, среди них 53,9% составляли штаммы *Pseudomonas aeruginosa*. Определена антибиотикочувствительность выделенных штаммов синегнойной палочки к 18 антибактериальным препаратам. Показано, что исследованные штаммы *Ps. aeruginosa* характеризовались множественной лекарственной устойчивостью. Наибольшая активность в отношении синегнойной палочки отмечена у амикацина, цiproфлоксацина и цефтазидима (84,6%; 79,7%; 65,4% чувствительных штаммов соответственно).

**Ключевые слова:** синегнойная палочка, хронический остеомиелит, антибиотикочувствительность.

487 samples of the discharge from wounds and fistulas were analyzed in patients with chronic osteomyelitis. 670 strains of Gram-positive and Gram-negative bacteria were isolated. Gram-negative bacteria accounted for 26,9% of all the strains isolated; among them *Pseudomonas aeruginosa* strains accounted for 53,9%. Antibiotic resistance of the isolated strains of *Pseudomonas aeruginosa* was revealed for 18 antibacterial preparations. It was demonstrated that *Ps. aeruginosa* strains studied were characterized by multiple drug resistance. It was noted that amikacin, ciprofloxacin and ceftazidim had the greatest activity for *Ps. Aeruginosa* (84,6%; 79,7%; 65,4% of sensitive strains, respectively).

**Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*, chronic osteomyelitis, antibiotic resistance.

---

#### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время медицинская микробиология сталкивается с рядом серьезных проблем, связанных с изменением этиологической структуры инфекционных заболеваний, среди которых доминирующее место занимают внутрибольничные инфекции. Данные литературы последних лет свидетельствуют, что стафилококков значительно потеснили грамотрицательные условно-патогенные микроорганизмы, среди которых значительное место занимают неферментирующие бактерии с преобладанием синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) [6, 10]. Способность расти в широком диапазоне температур (4-42° С) обуславливает возможность синегнойной палочки длительно сохраняться в окружающей среде и противостоять защитному повышению температуры тела. Ограниченная потребность в питательных веществах обеспечивает сохранение жизнеспособности в условиях почти полного отсутствия источников питания, а присущая *Ps. aeruginosa* природ-

ная резистентность к антибактериальным препаратам характеризует ее как опасного и проблемного возбудителя [1].

Псевдомонас – инфекции обычно возникают у людей с иммунодефицитным состоянием, к числу которых относятся и больные хроническим остеомиелитом. По данным бактериологических исследований, начиная с 70-х гг. синегнойная палочка – один из основных возбудителей локальных и системных гнойно-воспалительных процессов, особенно в условиях стационаров [5]. В стационаре формируются госпитальные экотипы этого вида, обладающие выраженным полиморфизмом, множественной устойчивостью, повышенной вирулентностью и конкурентной способностью. Частота внутрибольничных инфекций, вызываемая *Ps. aeruginosa*, возрастает пропорционально продолжительности госпитализации [2, 12]. Высокая устойчивость к большинству антибактериальных препаратов (особенно в присутствии ионов

кальция, магния) и антисептиков делает эту инфекцию опасной для распространения.

Целью нашего исследования явилась оценка частоты выделения *Ps. aeruginosa* у больных

хроническим остеомиелитом и определение резистентности выделенных штаммов к антибиотикам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе специализированного отделения гнойной травматологии и ортопедии Российского научного центра “Восстановительная травматология и ортопедия” им. академика Г.А. Илизарова в 2000-2001 г.г. Проанализировано 487 проб отделяемого из ран и свищей больных хроническим остеомиелитом. Выделено 97 штаммов *Ps. aeruginosa*, которые послужили объектом исследования. Анализ микрофлоры проводили с использова-

нием общепринятых методов. Выделение и родовую идентификацию бактериальных культур проводили согласно руководствам [3, 9]. Видовая идентификация осуществлялась на бактериологическом анализаторе “АТВ Expression” фирмы “Bio Mérieux”. Спектр чувствительности к антибиотикам определяли методом диффузии в агар с использованием стандартных дисков и среды АГВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период 2000-2001 гг. проанализировано 487 проб отделяемого из ран и свищей, выделено 670 штаммов различных микроорганизмов, из которых 58,2% находились в составе ассоциаций. По видовому составу среди выделенных микроорганизмов превалировала кокковая микрофлора (68,6%). Культуры стафилококков составили 61,9% от общего числа выделенных штаммов. Грамотрицательные микроорганизмы выделялись значительно реже (26,9%), среди них господствующее положение занимали неферментирующие бактерии, прежде всего, *Ps. aeruginosa* - 53,9%, что составляет 14,5% от всех штаммов (рис. 1).

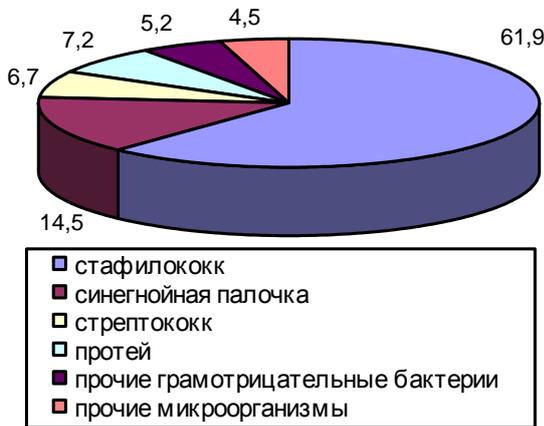


Рис. 1. Микробный пейзаж выделенных бактерий (в процентах).

Анализируя динамику выделения синегнойной палочки на этапах лечения, можно отметить, что из всех выделенных штаммов 24,6% приходилось на предоперационный период, затем наблюдался незначительный подъем (на 6,2%) в начале послеоперационного периода и активное снижение численности синегнойной палочки в процессе лечения (рис. 2). Полученные данные аналогичны наблюдениям других авторов, согласно которым у больных с хрони-

ческой гнойной инфекцией частота выделения *Ps. aeruginosa* значительно возрастает (на 15,3%) в послеоперационном периоде. При острой гнойной инфекции этот показатель еще выше – до 23%. По мнению авторов, подобная ситуация является следствием внутригоспитальной инфекции [2].

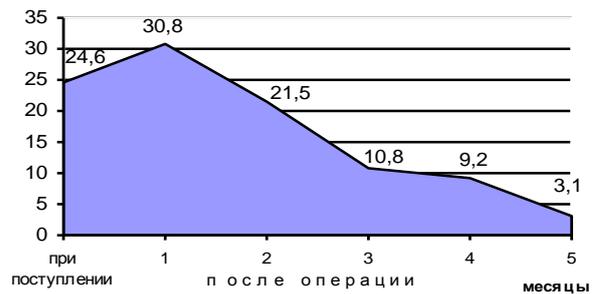


Рис. 2. Выделение синегнойной палочки на этапах лечения (в процентах).

Для полной характеристики чувствительности/резистентности *Ps. aeruginosa* к антибактериальным препаратам было протестировано 18 антибиотиков (табл. 1). Как следует из данных, представленных в таблице, штаммы *Ps. aeruginosa* проявили резистентность к беталактамам: карбенициллину, азлоциллину, пиперациллину (76,9%, 69,2%, 50% соответственно). 100% культур были устойчивы к бензилпенициллину, оксациллину, цефазолину и цефалексину. Среди цефалоспоринов III поколения цефотаксим оказался менее активным по сравнению с цефтазидимом (11,5% и 65,4% чувствительных культур соответственно). Как предполагают исследователи, в основе резистентности бактерий к беталактамам могут лежать различные механизмы, связанные как с морфологией, так и с биохимией микроорганизмов [13, 14].

Таблица 1.

Чувствительность к антибиотикам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в 2000 – 2001 гг.

Антибиотик	Всего изучено штаммов	S		I		R	
		абс	%	абс	%	абс	%
<b>Бета-лактамы</b>							
<b>Пенициллины</b>							
бнзилпенициллин	71	-	-	-	-	71	100
карбенициллин	26	2	7,7	4	15,4	20	76,9
азлоциллин	26	8	30,8	-	-	18	69,2
пиперациллин	26	5	19,2	8	30,8	13	50
оксациллин	71	-	-	-	-	71	100
<b>Цефалоспорины первого поколения</b>							
цефазолин	15	-	-	-	-	15	100
цефалексин	15	-	-	-	-	15	100
<b>Третьего поколения</b>							
цефотаксим	52	6	11,5	19	36,5	27	51,9
цефтазидим	26	17	65,4	5	19,2	4	15,4
<b>Аминогликозиды</b>							
канамицин	76	-	-	5	6,6	71	93,4
гентамицин	97	18	18,5	2	2,1	77	79,4
амикацин	26	22	84,6	4	15,4	-	-
<b>Тетрациклины</b>							
тетрациклин	76	2	2,6	1	1,3	73	96,1
<b>Полимиксины</b>							
полимиксин	97	97	100	-	-	-	-
<b>Хинолоны</b>							
ципрофлоксацин	69	55	79,7	2	2,9	12	17,4
<b>Линкозамыны</b>							
линкомицин	97	-	-	-	-	97	100
<b>Другие препараты</b>							
хлорамфеникол	41	1	2,4	2	4,9	38	92,7
фузидин	97	-	-	-	-	97	100

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

Чувствительность синегнойной палочки к аминогликозидам различалась в зависимости от препарата. Все исследуемые культуры были чувствительны (84,6%) или слабочувствительны (15,4%) к амикацину. Гентамицин ингибировал рост в 20,6% случаев. К канамицину проявили резистентность 93,4% изученных штаммов *Ps. aeruginosa*, лишь 5 культур обладали слабовыраженной чувствительностью к этому препарату.

Активным антибиотиком против синегнойной палочки являлся ципрофлоксацин, относящийся к хинолонам: к нему были чувствительны 79,7% изученных штаммов.

Природную чувствительность к полимиксину, клиническое значение которого ограничено, *Ps. aeruginosa* подтвердила в 100% случаев.

К тетрациклину, хлорамфениколу, фузидину, линкомицину оказались резистентны 96 – 100% штаммов.

Итак, самым активным среди исследованных антибиотиков оказался амикацин, обладающий высокой клинической эффективностью в отношении синегнойной палочки. Отметим, что не выявлено ни одного штамма, резистентного к этому препарату. Из литературных источников известно, что аминогликозиды обладают мощным и более быстрым, чем беталактамы антибиотиками, бактерицидным действием. Они ак-

тивно проникают через клеточную мембрану микробной клетки, вызывая нарушение синтеза белка микробной клетки и ее гибель [7]. Также эффективны в отношении *Ps. aeruginosa* два других антибиотика – ципрофлоксацин и цефтазидим.

По результатам бактериологического обследования, можно констатировать резистентность синегнойной палочки к большинству тестируемых препаратов. Общеизвестно, что грамотрицательные бактерии в целом более устойчивы, чем грамположительные, к антибактериальным агентам и вообще ксенобиотикам. Эту “присущую от природы” относительную резистентность грамотрицательных бактерий принято объяснять наличием в их оболочке дополнительного барьера проницаемости – внешней мембраны. Длительное сохранение гнойного очага, бессистемное применение антибактериальных препаратов неизбежно приводит к селекции в остеомиелитическом очаге госпитальной флоры, резистентной к традиционно используемым группам антибиотиков [4, 13].

Недавно сформулирована и другая концепция поддержания гомеостаза клетки, в том числе микробной, за счет систем активного выброса чужеродных веществ – ксенобиотиков [15]. Гипотеза оказалась весьма плодотворной в приложении к антибиотикам, позволив раскрыть новые для врачей, но широко распространенные механизмы резистентности, объяснить причины неудач антибиотикотерапии и наметить подходы к созданию способов борьбы с ними. Полирезистентность *Ps. aeruginosa* объясняется значительным повышением в цитоплазматической мембране специфических белков, условно именуемых “помпами” (pumps). Трехкомпонентные системы активного выброса грамотрицательных бактерий, пересекающие обе мембраны и периплазматическое пространство между ними, позволяют повышать эффективность защитной системы. В условиях клиники отмечено повышение защитной роли системы активного выброса антибиотиков у *Ps. aeruginosa*, как считают исследователи, за счет мутаций в *tex R* гене, которые происходят во время курса химиотерапии, в результате чего выброс антибиотика из клетки возрастает [8].

Таким образом, трудность борьбы с инфекциями, вызываемыми синегнойной палочкой, обусловлена тем, что *Ps. aeruginosa* изначально обладает полирезистентностью к антибиотикам и широко распространена во внешней среде, что способствует перекрестному инфицированию больных. Результаты бактериологического исследования показали, что у больных хроническим остеомиелитом, леченных методом управляемого чрескостного остеосинтеза, среди выделенной грамотрицательной микрофлоры *Ps. aeruginosa* занимает лидирующее положение.

Вместе с тем значительного увеличения количества выделенных штаммов *Ps. aeruginosa* на этапах лечения не наблюдается. Применение метода чрескостного остеосинтеза способствует повышению бактерицидной активности тканей, проводимое лечение и работы по профилактике внутрибольничной инфекции не позволяют ин-

фекции активизироваться. Наиболее активен из исследованных антибиотиков амикацин, к действию которого не выявлено ни одного резистентного штамма; высокой эффективностью обладают цiproфлоксацин и цефтазидим (79,7% и 65,4% чувствительных штаммов – соответственно).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карабак В.И. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций (на примере отделения реанимации и интенсивной терапии) // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 3. – С. 20-23.
2. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. – М.: Медицина, 1990. – С. 156-168.
3. Методические рекомендации по микробиологической диагностике раневых инфекций в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота / Сост.: В.М. Добрынин, И.А. Добрынина, В.В. Кацалуха и др. - СПб.: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. - 1999. – 62с.
4. Основные принципы лечения больных хроническим остеомиелитом длинных костей / Ю.А. Амирасламов, А.М. Светухин, В.А. Митиш и др. // Вестник хирургии. – 2000. – Т. 159, № 2. – С. 91-96.
5. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. – М.: Медицина, 1998. – С. 292-310.
6. Микробный пейзаж при хроническом остеомиелите в условиях чрескостного остеосинтеза / Л.В. Розова, А.И. Лапынин, Н.М. Ключин, В.Е. Дегтярев // Гений ортопедии. – 2002. - № 1. - С. 81-84.
7. Современные аминогликозиды в хирургической практике: возможности и перспективы / Б.С. Брискин, Н.Н. Хачатрян, З.И. Савченко и др. // Проблема инфекции в интенсивной терапии. Использование современных аминогликозидов: Материалы симпозиума. - М., 1998. - С. 19-25.
8. Созыкин Ю.О., Швец А.В., Иванов В.П. Антибиотикорезистентность и системы активного выброса ксенобиотиков у бактерий // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. - Т. 44, № 9. - С. 3-6.
9. Усовершенствование методов бактериологического исследования при “роящихся” формах протей: Методические рекомендации / МЗ РСФСР; ВКНЦ “ВТО”; Сост.: Л.В. Розова, С.А. Паевский. – Курган, 1991. – 15с.
10. Честнова Т.В. Условно-патогенные микроорганизмы при гнойно-воспалительных процессах // Внутрибольничные инфекции – проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. – М., 1999. - С. 263-264.
11. Ширококов А.В., Ширококова В.Н., Грибанова Т.А. Микробный пейзаж и чувствительность к антибиотикам микрофлоры, выделенной от больных хирургического стационара за 18 месяцев // Внутрибольничные инфекции – проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. – М., 1999. - С. 269-270.
12. Carek P.J., Dickerson L.M., Sack J.L. Diagnosis and management of osteomyelitis // Am. Fam. Physician. - 2001. – Vol. 63, N 12. – P. 2413-2420.
13. Hancock R. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria // Clin. Infect. Dis. – 1998. - Vol. 27, Suppl. 1. - P. S93-S99.
14. Mechanisms of beta-lactam resistance amongst *Pseudomonas aeruginosa* isolated in an Italian survey / G. Bonfiglio, Y. Laksai, L. Franchino et al. // J. antimicrobial chemotherapy. – 1998. - Vol. 42, N 6. - P. 697-702.
15. Nikaido H. Multidrug efflux pumps of gram-negative bacteria // J. Bact. – 1996. – Vol. 178, № 20. - P. 5853–5859.

Рукопись поступила 13.12.01.