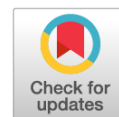


DOI: <https://doi.org/10.17816/vto683059>

EDN: JAKGNW



Результаты шестилетнего мониторинга антибиотикорезистентности ведущих микроорганизмов при перелом-ассоциированной инфекции длинных костей и хроническом остеомиелите, как её последствию, в условиях чрескостного остеосинтеза

А.В. Цискарашвили, Р.Э. Меликова, А.Г. Назаренко, В.А. Отделёнов, Н.К. Вабищевич

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Рост резистентности патогенных штаммов перелом-ассоциированной инфекции (ПАИ) значительно ограничивает возможности эффективной антибиотикотерапии, что создаёт серьёзные проблемы в здравоохранении.

Цель. Определить и оценить динамику антибактериальной резистентности ведущих микроорганизмов при ПАИ длинных костей и хроническом остеомиелите, как её последствию, в условиях чрескостного остеосинтеза в период с 2019 по 2024 г.

Материалы и методы. Проведён обсервационный одноцентровой ретроспективный анализ результатов резистентности к антимикробным препаратам ведущих возбудителей, идентифицированных у 247 пациентов, пролеченных в период 2019–2024 гг. Полученные данные статистически обработаны с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. Более 60% MSSA и 70% MSSE и *Corynebacterium* были резистентны к фторхинолонам. MRSE показала стабильную чувствительность к ванкомицину, тейкопланину и линезолиду. *E. faecalis* сохраняли чувствительность к ампициллину (94,4%), ванкомицину, линезолиду и тигециклину (100%). Полирезистентные штаммы преобладали среди неферментирующих грамотрицательных бактерий и *Klebsiella pneumoniae*, а бета-лактамазы расширенного спектра — среди представителей семейства Enterobacteriaceae. В 2024 г. впервые были обнаружены панрезистентные грамотрицательные бактерии и ванкомицин-резистентные MRSA. Таким образом, множественную лекарственную устойчивость имели в основном грамотрицательные бактерии, среди которых наиболее резистентными оказались неферментирующие микробы — *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Грамположительная микрофлора, в особенности MSSE, остаётся высокочувствительной к тестируемым антибиотикам.

Заключение. Сочетание ванкомицина с меропенемом остаётся эффективной терапией за счёт высокой чувствительности грамположительных бактерий к ванкомицину и Enterobacteriaceae — к карбапенемам. Однако нарастающая резистентность среди грамотрицательных возбудителей потребует в ближайшем будущем пересмотра действующей схемы.

Ключевые слова: ведущие возбудители; антибиотикорезистентность; множественная лекарственная устойчивость; перелом-ассоциированная инфекция; ПАИ; посттравматический хронический остеомиелит; длинные кости; чрескостный остеосинтез.

Как цитировать:

Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Назаренко А.Г., Отделёнов В.А., Вабищевич Н.К. Результаты шестилетнего мониторинга антибиотикорезистентности ведущих микроорганизмов при перелом-ассоциированной инфекции длинных костей и хроническом остеомиелите, как её последствию, в условиях чрескостного остеосинтеза // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2025. Т. 32, № 4. С. 799–816. DOI: 10.17816/vto683059 EDN: JAKGNW

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto683059>

EDN: JAKGNW

Results of a six-year monitoring of antimicrobial resistance in major pathogens of fracture-related infection of long bones and chronic osteomyelitis following transosseous osteosynthesis

Archil V. Tsiskarashvili, Regina E. Melikova, Anton G. Nazarenko, Vitaly A. Otdelenov, Natalia K. Vabishchevich

Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The growing resistance of pathogenic strains involved in fracture-related infection substantially limits the effectiveness of antibiotic therapy and represents a serious public health concern.

AIM: This study aimed to determine and assess trends in antimicrobial resistance of the major pathogens isolated from patients with long bone fracture-related infection and chronic osteomyelitis, as its sequela, treated with transosseous osteosynthesis between 2019 and 2024.

METHODS: An observational, single-center, retrospective analysis of antimicrobial resistance patterns of the major pathogens isolated from 247 patients treated between 2019 and 2024 was performed. The obtained data were statistically analyzed using Pearson's χ^2 test.

RESULTS: More than 60% of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and 70% of methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) and *Corynebacterium* strains were resistant to fluoroquinolones. Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) demonstrated stable susceptibility to vancomycin, teicoplanin, and linezolid. *Enterococcus faecalis* remained susceptible to ampicillin (94.4%), vancomycin, linezolid, and tigecycline (100%). Multidrug-resistant strains predominated among nonfermenting Gram-negative bacteria and *Klebsiella pneumoniae*, whereas extended-spectrum β -lactamase producers were most common among Enterobacteriaceae. In 2024, pandrug-resistant Gram-negative bacteria and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistant to vancomycin were identified for the first time. Multidrug resistance was mainly observed in Gram-negative bacteria, particularly among nonfermenters such as *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Gram-positive pathogens, especially MSSE, remained highly susceptible to the tested antibiotics.

CONCLUSION: Combination therapy with vancomycin and meropenem remains effective due to the high susceptibility of Gram-positive bacteria to vancomycin and Enterobacteriaceae to carbapenems. However, the increasing resistance among Gram-negative pathogens will require revision of the current treatment regimen in the near future.

Keywords: major pathogens; antibiotic resistance; multidrug resistance; fracture-related infection; FRI; post-traumatic chronic osteomyelitis; long bones; transosseous osteosynthesis.

To cite this article:

Tsiskarashvili AV, Melikova RE, Nazarenko AG, Otdelenov VA, Vabishchevich NK. Results of a six-year monitoring of antimicrobial resistance in major pathogens of fracture-related infection of long bones and chronic osteomyelitis following transosseous osteosynthesis. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2025;32(4):799–816. DOI: 10.17816/vto683059 EDN: JAKGNW

Received: 05.06.2025

Accepted: 30.09.2025

Published online: 09.10.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекция после остеосинтеза длинных костей является сложным и трудноизлечимым осложнением, которое нередко заканчивается летальным исходом [1–3]. Патогенез перелом-ассоциированной инфекции (ПАИ) многофакторен и представляет собой порочный круг, последовательно включающий:

- бактериальную адгезию к поверхности имплантата или кости;
- формирование трёхмерной биоплёнки;
- нестабильность перелома;
- микробную каналикулярную инвазию;
- внутриклеточную инфекцию;
- резистентность микроорганизмов к антибиотикам и хронизацию инфекции [4].

Учитывая подобный механизм инфицирования, добиться эрадикации биоплёнки после её созревания исключительно антибактериальными препаратами является довольно трудной задачей. Поэтому фундаментальным принципом лечения ПАИ является использование антибактериальных препаратов в качестве вспомогательного средства к адекватному хирургическому вмешательству [1, 5], а не самостоятельного метода лечения.

Хирургия остаётся краеугольным камнем терапии и включает стабилизацию перелома, забор тканей для микробиологического и гистологического исследования, санацию очага инфекции и восстановление мягких тканей [6]. Своевременное проведение хирургической обработки очага инфекции (дебридмент) необходимо для снижения бактериальной нагрузки, что способствует повышению эффективности антибактериальной терапии, а также снижает риск формирования устойчивости к противомикробным препаратам и развития хронического остеомиелита¹. Однако не всегда бывает достаточно одной санирующей операции, в некоторых ситуациях требуются неоднократные этапные хирургические обработки очага, а в тяжёлых случаях для спасения жизни пациента и вовсе необходима ампутация повреждённой конечности [4]. Такие трудности в лечении ПАИ и неудовлетворительные результаты во многом обусловлены появлением и распространением возбудителей, устойчивых к имеющимся в лечебной практике антибактериальным препаратам [7], что создаёт серьёзную проблему для травматологов-ортопедов и несёт социально-экономическое бремя в сфере здравоохранения [8].

В последние годы резистентные микробы всё чаще упоминаются в качестве возбудителей ПАИ. К таковым относятся метициллин-резистентные грамположительные (Грам(+)) золотистый и эпидермальный стафилококки (*MRSA* и *MRSE* соответственно), грамотрицательные (Грам(-)) микробы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы [9], а также

Грам(-) бактерии с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [5]. Их объединяют в единую группу под названием ESKAPEE (*Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* и *E. coli*) [10].

Проблема ежегодного роста резистентности бактерий к применяемым в клинической практике антибиотикам приобретает всё более угрожающий характер и вызывает обеспокоенность по всему миру, поскольку скорость развития устойчивости микробов опережает темпы разработки новых противомикробных средств и мер борьбы с микробной невосприимчивостью [11]. Инфекции, вызванные возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью, по-прежнему остаются одной из основных причин смертности во всех странах мира [7]. К примеру, в Европе регистрируется около 670 000 случаев инфекций в год, вызванных устойчивыми микробами, и около 33 000 из них заканчиваются смертью [12]. По всему миру эта цифра в 2021 г. составила около 4,71 миллиона случаев и, по прогнозам, будет прогрессировать [13] с такой скоростью, что к 2050 году достигнет 10 миллионов [14]. Появление резистентных штаммов, их индукция, селекция и неуклонный рост их числа неизменно связаны с длительным применением антибиотиков [13], назначением несоответствующей эмпирической терапии и недостаточных доз противомикробных агентов [8], расширением эмпирических схем и включением антибиотиков последней линии [12].

Эмпирическая внутривенная антибактериальная терапия, как правило, проводится препаратами широкого спектра действия, охватывающего наиболее вероятные возбудители [11], и должна быть начата немедленно после перооперационного взятия материала для микробиологического исследования и продолжаться до получения результатов посева. При этом выбор эмпирической терапии определяется такими факторами, как локальная эпидемиологическая ситуация и профиль резистентности микроорганизмов, доступные антибактериальные препараты и индивидуальные факторы риска пациента (предшествующая антибактериальная терапия, сопутствующие заболевания, аллергии, предшествующие госпитализации, ранее выполненные санации, ранее выделенные возбудители) [15]. Исходя из этого, одни исследования показывают эффективность эмпирической схемы, включающей ванкомицин с меропенемом [16], другие — пенициллин-бета-лактамазы (амоксциллин / клавулановая кислота) либо цефалоспорины II поколения в сочетании с аминогликозидом, фторхинолоном, карбапенемом [17] или азтреонамом [5]. Доступная в научных базах литература содержит мало стандартизированных руководств [18]. Все имеющиеся исследования скудны [16] и неоднородны из-за изучения вопроса на небольшой когорте пациентов с включением широкого спектра переломов, фиксированных различными ортопедическими устройствами [3]. Существующая

¹ BOA.ac.uk [Internet]. London: British Orthopaedic Association; 2021 [cited 2025 Apr 15]. Available from: <https://www.boa.ac.uk/resource/boast-fracture-related-infections.html>

в настоящее время Международная консенсусная группа по ортопедической травме и перелом-ассоциированной инфекции пытается решить проблему неоднородности результатов исследований путём согласования основного набора общих принципов [18]. Согласно последним, консенсусная группа рекомендует применение при ПАИ эмпирической терапии, состоящей из гликопептида, покрывающего Грам(+) бактерии, в том числе метициллин-резистентные штаммы стафилококков, и антибиотика, активного в отношении Грам(-) микробов. И всё же включение в оптимальную эмпирическую схему препарата против Грам(-) микрофлоры всё ещё остаётся предметом прений [16]. Многие придерживаются принципа, что костно-суставная инфекция в подавляющем большинстве случаев имеет Грам(+) этиологию [11], поэтому эмпирическая терапия в первую очередь должна быть направлена на перекрытие Грам(+) микрофлоры, дополнительное покрытие Грам(-) патогенов считается необходимым только в случае открытых переломов, соответствующих классификации Gustilo-Anderson III. Эти принципы нашли широкое применение во всём мире и стали стандартной практикой. Однако недавнее сообщение о превалировании в этиологии ПАИ Грам(-) микробов, более половины из которых были обнаружены при закрытых переломах (55,6%) и к тому же имели множественную лекарственную устойчивость, подвергло сомнению пригодность и эффективность рекомендаций руководств в условиях развивающихся стран [17]. За неимением доказательной базы эмпирические режимы антибактериальной терапии при ПАИ в основном базируются на традициях и личном опыте, существенно различаются среди учреждений и стран, либо экстраполируются из алгоритмов лечения перипротезной инфекции (ППИ) [3].

Рациональный выбор эмпирической терапии и своевременность её назначения — очень важные аспекты в лечении ПАИ, которые наряду с оперативным вмешательством влияют на успешность исхода и снижают риск приобретения возбудителями резистентности к применяемым препаратам. К слову, P. Hellebreckers и соавт. в своём исследовании показали повышенный успех лечения в группе пациентов, где эмпирическая комбинированная антибактериальная терапия была применена сразу после хирургического лечения, по сравнению с пациентами, которым проводилась отсроченная этиотропная терапия без использования эмпирической [2, 16]. Выбор рациональной схемы эмпирической терапии при ПАИ возможен лишь путём постоянного локального мониторинга видового спектра возбудителей и анализа их антибиотикограмм. Причём мониторинг необходимо проводить в каждом медицинском учреждении, поскольку микробиологический пейзаж среди них может сильно варьировать.

ЦЕЛЬ

Определить и оценить динамику антибактериальной резистентности ведущих микроорганизмов при ПАИ

длинных костей и хроническом остеомиелите, как её последствии, в условиях чрескостного остеосинтеза за период с 2019 по 2024 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведён наблюдательный одноцентровой ретроспективный анализ результатов резистентности к антимикробным препаратам ведущих возбудителей, идентифицированных у пациентов с ПАИ длинных костей и хроническим остеомиелитом, как её последствием, в условиях чрескостного остеосинтеза.

Условия проведения

Исследование проведено среди лиц, проходивших стационарное лечение в условиях клиники последствий травм опорно-двигательной системы и костно-суставной инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование длилось с января 2019 по декабрь 2024 г.

Описание методологии исследования

В исследование были включены результаты микробиологических посевов биоптатов 247 пациентов с 253 повреждёнными сегментами конечностей. Распределение пациентов по полу и возрасту, локализации патологического очага, характеру и механизму перелома костей, длительности инфекционного процесса и сопутствующим заболеваниям подробно описано в нашей предыдущей статье, посвящённой разбору именно видового состава возбудителей при ПАИ и хроническом остеомиелите, как её последствии [19]. Эта работа является её продолжением.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- перелом длинных костей конечностей;
- подтверждённый диагноз ПАИ и/или хронического посттравматического остеомиелита;
- фиксация повреждённого сегмента конечности методом чрескостного остеосинтеза;
- выполненный забор материала для микробиологического исследования с наличием результатов посевов.

Критерии невключения:

- перелом длинных костей конечностей, не осложнённый инфекцией;
- корригирующие остеотомии длинных костей, выполненные в условиях ремиссии инфекции с целью исправления деформации или удлинения конечности, с применением метода чрескостного остеосинтеза;

- фиксация повреждённого сегмента конечности другими методами остеосинтеза (накостный / внутрикостный);
- отсутствие данных о выполненном заборе материала для микробиологического исследования и, соответственно, результатах посевов.

Критерии исключения:

- отсутствие количественных данных о минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для идентифицированного микроорганизма. Исключены изоляты, для которых антибиотикограмма представлена исключительно качественными показателями (чувствительный / S, чувствительный при повышенной экспозиции / I, резистентный / R), без числовых значений МИК;
- приём системных антибиотиков в течение 14 дней, предшествующих хирургическому вмешательству.

Методы регистрации исходов

Ведущими считались микроорганизмы, доля которых в общей структуре микробиологического спектра составила 3% и более.

Все взятые образцы материалов были гомогенизированы и инокулированы на питательные среды — твёрдые и жидкие. Культивирование микроорганизмов выполняли в аэробных и анаэробных условиях. Среды инкубировали в течение 48 ч для получения первичного результата и подвергали дальнейшему культивированию при температуре 37 °С в течение 2 недель с ежедневной проверкой на предмет обнаружения медленно растущих микроорганизмов. Родовую и видовую принадлежность выявленных микробов и определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) лекарственных препаратов, необходимой для подавления видимого роста микроорганизма, выполняли с помощью бактериологического автоматического анализатора Vitec-2 Compact (BioMérieux, Франция). Чувствительность к антибиотикам интерпретировалась в соответствии с контрольными точками Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) (v 14.0) и Российскими клиническими рекомендациями (версия 2024-02) [20].

Для подтверждения результатов чувствительности бактерий к тестируемым антибиотикам применяли диско-диффузионный метод и метод E-теста. Скрининг *MRSA* выполняли методом диффузии диска с цефокситином. При выявлении штаммов *Enterococcus sp.*, устойчивых к ванкомицину (*VRE*), значения МПК перепроверялись с помощью ванкомицин-E-теста. Наличие карбапенемаз у грамотрицательных микроорганизмов подтверждали с помощью фенотипического метода инактивации карбапенемов (Carbapenem inactivation method, CIM-тест), а тип карбапенемаз определяли при помощи специальных реагентов методом иммунохроматографического анализа.

Чувствительность Грам(-) патогенов к колистину выявляли методом серийных разведений.

К категории микроорганизмов с чувствительностью к подавляющему большинству тестируемых антибиотиков нами отнесены Грам(-) патогены, в отношении которых активность проявляли цефалоспорины, карбапенемы, аминогликозиды, фосфомицин, ингибиторозащищённые пенициллины, полипептидные и глицилциклиновые антибиотики. К категории БЛРС отнесены микробы, резистентные к цефалоспорином, но сохраняющие чувствительность к карбапенемам и другим группам противомикробных агентов. К полирезистентным — изоляты, продуцирующие одновременно БЛРС и карбапенемазы, сохранявшие восприимчивость к полимиксину (колистину) и ещё к одному-двум антибиотикам из другой группы (как правило, аминогликозидам); к панрезистентным — микроорганизмы, продемонстрировавшие резистентность ко всем тестируемым антибиотикам, в том числе к полимиксину.

Этическая экспертиза

Все манипуляции, выполненные в исследовании с участием людей, соответствовали стандартам Комитета по этике ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, заседание № 3 от 01.06.2016 г. Авторами было получено письменное согласие пациентов на проведение исследования и публикацию результатов без идентификации личности.

Статистический анализ

Экспорт результатов микробиологического исследования биоматериалов пациентов для анализа был осуществлён из автоматизированной программы «Система микробиологического мониторинга “Микроб-2”» (МедПроект-3, 2002–2021 гг.). Анализу подлежали антибиотики, имевшиеся во всех антибиотикограммах того или иного идентифицированного вида микроба. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программы IBM SPSS Statistics 22. Применена описательная статистика, качественные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Значимыми считались значения $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 174 (70,4%) положительных проб всего верифицировано 230 микроорганизмов, среди которых 158 (68,7%) бактерий имели Грам(+) принадлежность, 71 (30,9 %) — Грам(-), и 1 (0,4%) микроб имел грибковое происхождение. Доля ведущих микробов в спектре Грам(+) микрофлоры составила 86,6% ($n=140$), Грам(-) — 74,6% ($n=53$). Ими оказались *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Corynebacterium sp.*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) и *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*).

При соотношении метициллин-чувствительных (*MSSA*) и метициллин-резистентных (*MRSA*) штаммов 1:1,5 ($n=55$ и 36 соответственно) доля *S. aureus* в общей структуре составила 39,6% случаев. На втором месте с удельным весом в 10% расположился *S. epidermidis*: метициллин-чувствительных изолятов при этом было 3% ($n=7$), метициллин-резистентных — 7% ($n=16$). Третью позицию заняла *K. pneumoniae*, достигшая 9,1%. Далее в порядке убывания в общей структуре следовали *E. faecalis* с частотой 7,8%, *A. baumannii* — 6,1%, *P. aeruginosa* — 4,3%, *Corynebacterium* и *E. cloacae* — по 3,5% соответственно. Несмотря на то, что идентификация грамотрицательных *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) и *Escherichia coli* (*E. coli*), частота которых составила 2,2 и 1,7% соответственно, была не столь частым явлением в этиологической структуре ПАИ, они также отнесены к категории ведущих из-за склонности к быстрому приобретению резистентных генов и трудной податливости лечению. Микробиологический спектр ведущих микроорганизмов при ПАИ длинных костей конечностей и хроническом остеомиелите, как её последствию, показан на рис. 1. Распределение ведущих микробов по исследуемым периодам времени в зависимости от их грампринадлежности продемонстрировано на рис. 2.

Анализ антибиотикограмм показал, что только 12,7% ($n=7$) штаммов *MSSA* были чувствительны ко всем тестируемым антибиотикам, и 10,9% ($n=6$) — ко всем препаратам, кроме бензилпенициллина. Резистентность к тем или иным противомикробным агентам проявили 76,4% ($n=42$) изолятов, из них у 72,7% ($n=40$) зафиксирована устойчивость одновременно к трём и более антибиотикам. Резистентность в основном отмечалась к фторхинолонам, линкозамидам, макролидам и сульфаниламидам. Так,

восприимчивость к клиндамицину и эритромицину составила 81,8% ($n=45$), к ко-тримоксазолу — 92,7% ($n=51$), к моксифлоксацину — 98,2% ($n=54$), к левофлоксацину — 29,1% ($n=16$) и к ципрофлоксацину — 27,3% ($n=15$). При этом в отношении последних двух антибиотиков полную устойчивость проявили 5,5% бактерий, остальные 65,5 и 67,3% соответственно продемонстрировали чувствительность при увеличенной экспозиции. Частота высеваемости штаммов, невосприимчивых к клиндамицину и эритромицину, в 2019–2020 и 2021–2022 гг. была в равной степени одинаковой и составила 7,3% от общего числа *MSSA*, к концу исследуемого периода их доля снизилась до 3,6%. Удельный вес микробов с пограничной резистентностью к фторхинолонам, напротив, с 3,6% в случае левофлоксацина и 5,5% в случае ципрофлоксацина значительно вырос к середине исследования до 31% и не менялся к 2023–2024 гг. К концу исследуемого периода впервые обнаруживаются моксифлоксацин-устойчивый патоген *MSSA* и штаммы с чувствительностью при увеличенной экспозиции к ко-тримоксазолу (7,3%). Активность гликопептидов (ванкомицин, тейкопланин), оксазолидинонов (линезолид), тетрациклинов (доксциклин и тетрациклин), оксациллина и производных глицилциклина (тигекциклин) на всём протяжении исследования сохранялась неизменной.

Среди метициллин-чувствительных *E. epidermidis* только один штамм, идентифицированный в 2020 г., был восприимчив ко всем антибиотикам, в том числе к бензилпенициллину. Большая же доля обнаруженных *MSSA* обладали умеренной чувствительностью к фторхинолонам: к левофлоксацину — 57,1% ($n=4$), к ципрофлоксацину — 71,4% ($n=5$). Верификация данных штаммов приходится на период 2021–2022 и 2023–2024 гг. с частотой по два

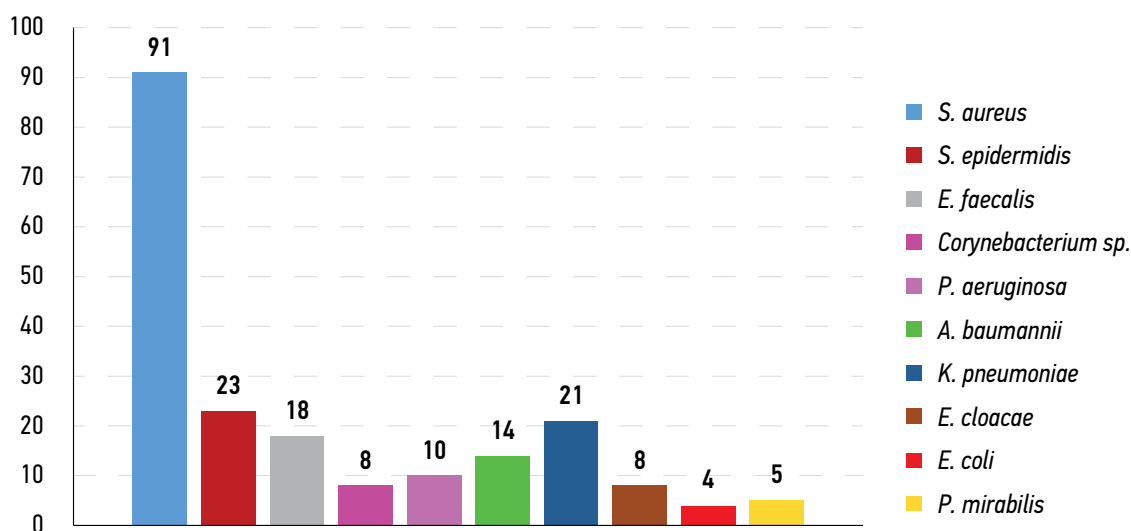


Рис. 1. Микробиологический спектр ведущих возбудителей при перелом-ассоциированной инфекции и хроническом остеомиелите длинных костей.

Fig. 1. Microbiological spectrum of major pathogens in fracture-related infection and chronic osteomyelitis of long bones.

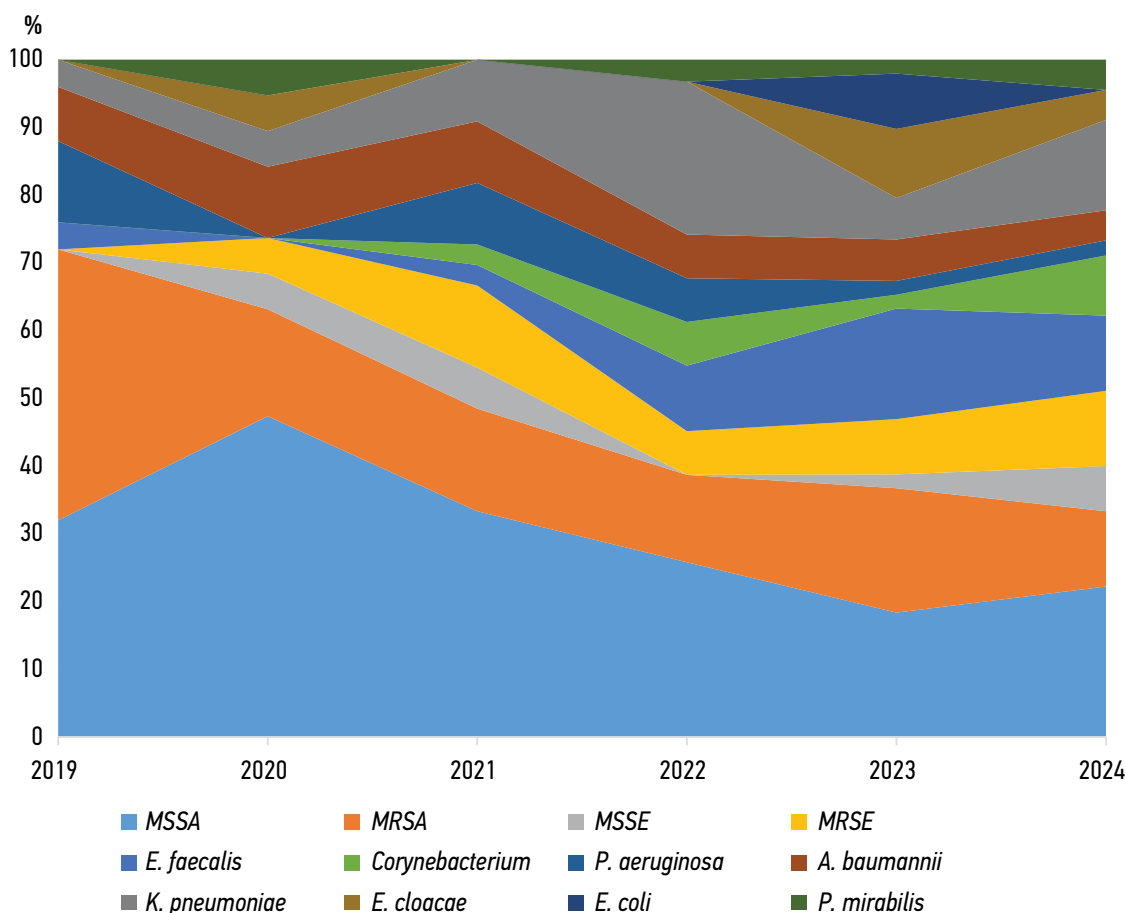


Рис. 2. Динамика частоты идентификации ведущих возбудителей по годам при перелом-ассоциированной инфекции и хроническом остеомиелите длинных костей.

Fig. 2. Yearly trends in the frequency of major pathogen identification in fracture-related infection and chronic osteomyelitis of long bones.

микроба на каждый промежуток времени в случае левофлоксацина и две и три бактерии соответственно в случае ципрофлоксацина. Единичные наблюдения одновременной резистентности к эритромицину и тетрациклину были отмечены в 2021–2022 гг., к ципро- и левофлоксацину — в 2023–2024 гг.

Штаммов *MRSA*, устойчивых к линезолиду, тигециклину, даптомицину или тейкопланину, за весь период исследования не выявлено. При этом только в одном случае отмечена несколько повышенная МПК к линезолиду, равная 4 мг/л. Оба ванкомицин-резистентных *MRSA* (5,6%) были идентифицированы в 2024 г. В противовес *S. aureus* все изоляты *MRSE* продемонстрировали 100% чувствительность к гликопептидам, оксазолидинонам, циклическим липопептидам и глицилциклам.

Антибиотикочувствительность *E. faecalis* определялась четырьмя наиболее важными в плане скрининга и применения в клинической практике препаратами: ампициллином, ванкомицином, линезолидом и тигециклином. Практически все штаммы имели 100% восприимчивость к перечисленным антибиотикам на всём протяжении исследования, за исключением одного (5,6%) ампициллин-резистентного микроба, обнаруженного в период

2021–2022 гг. Однако были ситуации, когда попадались антибиотикограммы, включающие и другие антибиотики. Так, из 72,2% ($n=13$) протестированных микроорганизмов 69,2% ($n=9$) проявили высокую устойчивость к гентамицину. К стрептомицину, изученному у 38,9% ($n=7$) бактерий, резистентным оказался один (14,3%) штамм. Эритромицин был проверен в двух (11,1%) наблюдениях, и оба обнаружили невосприимчивость к данному препарату. Единичные случаи оценки активности тетрациклина, лево- и ципрофлоксацина продемонстрировали чувствительность к первому препарату и резистентность к последним двум.

Все представители рода *Corynebacterium* на протяжении всего исследования сохраняли 100% чувствительность к ванкомицину, линезолиду и клиндамицину. К фторхинолонам данные бактерии проявили в большей степени резистентность (75%), чем умеренную чувствительность (25%). Первый микроб *Corynebacterium* детерминирован в 2021 г. При этом динамика выявления фторхинолон-резистентных штаммов в 2021–2022 и 2023–2024 гг. была постоянной — по 3 (37,5%) штамма на каждый анализируемый период времени. Изоляты с пограничной восприимчивостью в количестве двух были идентифицированы в 2023–2024 гг.

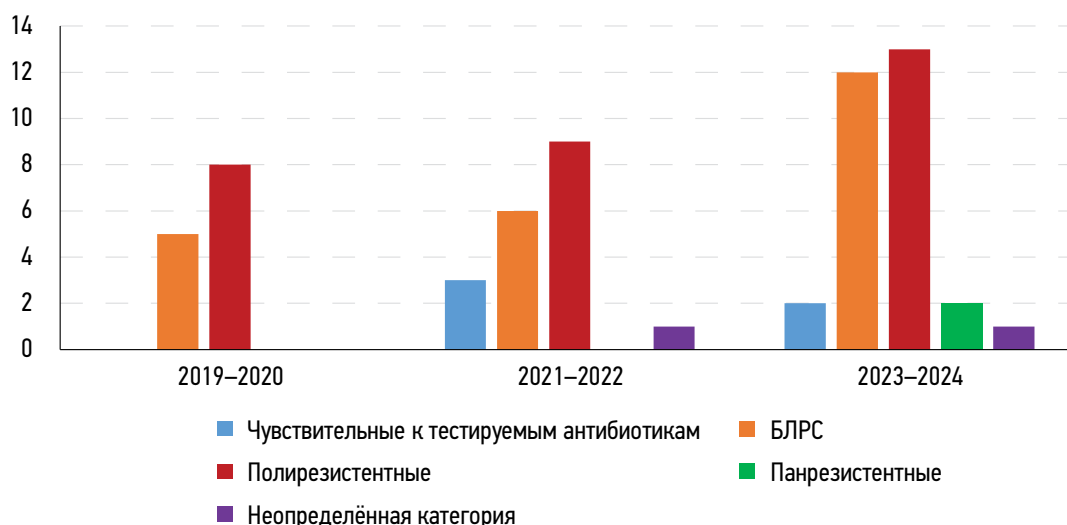


Рис. 3. Общая динамика идентификации резистентных грамотрицательных микробов в зависимости от анализируемого периода времени, $n=62$. БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра.

Fig. 3. Overall trends in the identification of resistant Gram-negative pathogens over the analyzed time period ($n=62$). ESBL, extended-spectrum β -lactamases.

Общая картина динамики выявления резистентных Грам(-) микроорганизмов по исследуемым периодам времени показана на рис. 3.

Микроорганизмы *A. baumannii* продемонстрировали высокую чувствительность к тестируемым антибиотикам в двух (14,3%) наблюдениях, верифицированных в 2021–2022 и 2023–2024 гг. При этом один из микробов проявил умеренную резистентность к дорипенему и полную — к доксициклину, второй — умеренную чувствительность к меропенему при высокой восприимчивости к остальным карбапенемам. Единичный случай идентификации БЛРС-микроба, приходящийся на период 2019–2020 гг., показал восприимчивость только к двум антибиотикам — меропенему и полимиксину, ко второму препарату из группы карбапенемов — имипенему — штамм был устойчив. Доля полирезистентных бактерий составила 78,6% ($n=11$) от их общего числа, из них чувствительными только к полимиксину оказались 28,6% штаммов, к полимиксину и аминогликозидам — 35,7%, к полимиксину и тигециклину — 14,3%. Пик высеваемости данных изолятов с частотой 35,7% ($n=5$) отмечался в середине исследования, к концу анализируемого периода их удельный вес снижается до 21,4% ($n=3$), становясь равным первоначальным значениям. Ко всему прочему, большая часть штаммов, сохраняющих чувствительность только к полимиксину, определялась в 2021–2022 гг., с восприимчивостью к полимиксину и аминогликозидам — в 2023–2024 гг., и патогены с чувствительностью к полимиксину и тигециклину — в 2019–2020 гг.

БЛРС-продуцирующие *P. aeruginosa* с общей долей 20% ($n=2$) высевались в основном в 1-м и 3-м анализируемом периоде. Причём в отношении одного из них МПК меропенема достигла 2 мг/л. Полирезистентные штаммы,

где активным был один-единственный полимиксин, составили 50% ($n=5$), где эффективными, помимо полимиксина, были аминогликозиды — 10% ($n=1$), но с МПК 2–4 мг/л. На начало периода исследования приходится два полирезистентных штамма, в 2021–2022 гг. таких изолятов было три, и под конец исследования их частота сводилась к одному микробу, который вдобавок проявлял чувствительность к полимиксину при МПК, равной 2 мг/л. В 2022 и 2024 гг. зарегистрированы два одинаковых наблюдения с восприимчивостью к полимиксину, амикацину и тобрамицину при чувствительности с увеличенной экспозицией к цефалоспорином, карбапенемам, фторхинолонам, азтреонаму и пенициллин-ингибиторам бета-лактамаз (пиперациллин / тазобактам, тикарциллин / клавуланат). Эти два случая были отнесены нами к неопределённой категории микробов.

Среди *K. pneumoniae* наибольший удельный вес 52,4% ($n=11$) составили полирезистентные изоляты. При этом на долю штаммов, чувствительных только к одной категории антибиотиков, в частности к полимиксину, приходилось 28,6%, сохранявших восприимчивость к двум категориям (полимиксин и аминогликозиды) — 19%, к трём (полимиксин, аминогликозиды и азтреонам) — 4,8%. БЛРС-продуцирующие штаммы высевались с частотой 38,1% ($n=8$). В начальном периоде исследования БЛРС и полирезистентные микробы идентифицировались в равной степени — по одному (4,8%) штамму на каждый случай. В 2021–2022 гг. идентификация БЛРС резко возрастает — до 28,6% ($n=6$), а полирезистентных — увеличивается всего на 9,5% ($n=3$). В этот же период был выделен микроб, продемонстрировавший восприимчивость к цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, полимиксину и фосфомицину, за исключением цiproфлоксацина и ампициллина,

к которым отмечалась устойчивость. В 2023–2024 гг. при резком снижении доли БЛРС до 4,8% наблюдается двукратное увеличение частоты высеваемости полирезистентных изолятов, достигшей 33,3% ($n=7$). В 2024 г. впервые был верифицирован штамм *K. pneumoniae* с тотальной резистентностью ко всем группам антибактериальных препаратов, включая полипептиды.

При невосприимчивости *E. cloacae* к цефалоспорином, пенициллинам и ингибиторозащищённым пенициллинам (пиперациллин / тазобактам, амоксициллин / клавулановая кислота) в пяти (62,5%) случаях из восьми имевшихся чувствительность к карбапенемам оставалась высокой. Первый такой штамм выявлен в 2019–2020 гг., остальные четыре микроба — в 2023–2024 гг. Вместе с тем к концу исследования были идентифицированы два (25%) полирезистентных патогена, активность в отношении которых сохраняли полимиксин и гентамицин, и один (12,5%) изолят с высокой чувствительностью к цефалоспорином, пиперациллину, пиперациллин / тазобактаму, аминогликозидам, карбапенемам и полимиксину. В 2021–2022 гг. из биоптатов пациентов *E. cloacae* не высеивались.

Доля БЛРС-продуцирующих *P. mirabilis* составила 60% ($n=3$) от их общего числа. Рост данной микрофлоры определялся в 2019–2020 и 2023–2024 гг. с частотой 20 и 40% соответственно. При этом один из двух выделенных в 3-й анализируемый период микроорганизмов помимо карбапенемов проявил чувствительность ещё и к амикацину, к остальным препаратам, включая полимиксин, наблюдалась резистентность. В середине исследования идентифицирован один штамм, в равной степени восприимчивый к цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам, фосфомицину, тигециклину, амоксициллину / клавулановой кислоте и ампициллину. Один-единственный случай панрезистентного протей был выявлен в 2024 г.

Все верифицированные микроорганизмы *E. coli* высеивались в 2023 г. и являлись продуцентами БЛРС. В отличие от других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, данный вид продемонстрировал 100% чувствительность к гентамицину и тобрамицину, меропенему и эртапенему, тигециклину, фосфомицину и полимиксину. Соотношение чувствительных и резистентных штаммов к амоксициллину / клавулановой кислоте составило 1:3. Аналогичная картина соотношения высокоактивного и пограничного действия отмечена и для фторхинолонов. Цефалоспорины, ампициллин и ко-тримоксазол в отношении данных микробов оказались неэффективными. Общая картина антибиотикоустойчивости всех ведущих микроорганизмов при ПАИ и хроническом посттравматическом остеомиелите длинных костей конечностей за весь период исследования представлена в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал анализ антибиотикограмм (см. табл. 1), инфекции, вызванные микробами с множественной

лекарственной устойчивостью, в подавляющем большинстве случаев имели Грам(-) этиологию. Грам(+) микрофлора в нашем исследовании продемонстрировала чувствительность ко многим тестируемым антибиотикам. Хотя 76,4% изолятов *MSSA* имели резистентность к той или иной категории препаратов, у основной их массы устойчивость была пограничной. Такая умеренная резистентность проявилась в отношении антибиотиков фторхинолонового ряда, причём в большей степени к ципрофлоксацину, нежели к левофлоксацину — 67,3% против 65,5% соответственно. Эти штаммы определялись в каждом анализируемом периоде, однако значимое увеличение идентификации — на 27,4% ($p=0,0013$) для левофлоксацина и 25,5% ($p=0,0025$) для ципрофлоксацина — отмечается в 2021–2022 гг., причём достигнутый уровень высеваемости не меняется и в 2023–2024 гг. Аналогичная динамика развития полной устойчивости микробов наблюдается и для бензилпенициллина ($p < 0,0001$). Патогены, полностью резистентные к фторхинолонам, появляются в период 2021–2022 гг. с тенденцией к постепенному, пока незначимому (с 1,8 до 3,6%), увеличению их числа к 2023–2024 гг. В отличие от лево- и ципрофлоксацина, к моксифлоксацину — ещё одному представителю группы фторхинолонов — *MSSA* показали высокий процент чувствительности, составивший 98,2. Первый и единственный устойчивый к его действию штамм был обнаружен в конце исследования. В то же время впервые появляются бактерии с умеренной чувствительностью к сульфаниламидам (7,3%). Несмотря на то, что на протяжении всего исследования из интраоперационных биоптатов пациентов выделялись изоляты, устойчивые к клиндамицину и эритромицину, 81,8% из них всё ещё сохраняют восприимчивость к препаратам. При этом отмечается тенденция к снижению резистентности микробов к данным противомикробным агентам: с 7,3% в 1-м и 2-м анализируемом периоде до 3,6% в 3-й исследуемый период. Неизменной оставалась чувствительность *MSSA* к оксациллину, гликопептидам, даптомицину, линезолиду, тигециклину, тетрациклину и доксициклину. Z. Zhang и соавт. в своей работе получили схожие с нашими результаты восприимчивости *MSSA* к ванкомицину, тигециклину, линезолиду и моксифлоксацину. Помимо прочего, авторы сообщают о 100% чувствительности микроба к далфопристину / хинупристину и 98,1% — к фурадантину. Показатели резистентности, напротив, были высокими по сравнению с нашими данными: так, устойчивость к клиндамицину составила 49% (против 18,2%), к пенициллину — 92,4% (против 87,3%) [8]. В другом исследовании L. Fonkoue и соавт. также отмечают эффективность гликопептидов, оксазолидинонов и линкозамидов в отношении *S. aureus*, однако она не была 100%. Наибольшую восприимчивость с частотой 97,9% штаммы сохраняли к линезолиду, за которым следовали клиндамицин (95,8%) и тейкопланин (95%), к ванкомицину оказались чувствительными только 89,5% изолятов. Высокая резистентность при этом наблюдалась к левофлоксацину

Таблица 1. Чувствительность основных возбудителей перелом-ассоциированной инфекции длинных костей конечностей и хронического пост-травматического остеомиелита, как её последствия, %

Table 1. Sensitivity of the main pathogens of fracture-related infection of long bones of the extremities and chronic post-traumatic osteomyelitis, as its consequence (%)

Антибактериальные препараты	<i>MSSA</i>	<i>MSSE</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Бензилпенициллин	13	100						
Оксациллин	100	100						
Ампициллин					0	0	20	
Амоксиклав				13	25	5	20	
Цефоперазон / сульбактам				25		5	40	10
Цефазолин			14	13	0	5	20	0
Цефепим			14	13	0	5	25	10
Цефотаксим			14	13	0	5	20	0
Цефтазидим			14	13	0	5	60	0
Амикацин			21	75	100	43	40	50
Гентамицин			36	63	100	52	40	20
Тобрамицин			21			38		40
Левифлоксацин	29	29	14	13	0	0		0
Моксифлоксацин	98	100						
Тигециклин	100	100			100		40	
Триметоприм				0	0	5		
Фосфомицин				75	100	48		
Ципрофлоксацин	27	14	14	13	0	5	20	0
Эртапенем				75	100	33	80	
Меропенем			14	75	100	48	80	20
Имипенем			21					10
Азтреонам						5		
Ванкомицин	100	100						
Линезолид	100	100						
Даптомицин	100	100						
Тетрациклин	100	100						
Доксициклин	100	100						
Эритромицин	82	86						
Клиндамицин	82	100						
Ко-тримоксазол	93	100						
Колистин			100	100		95	20	100

и ципрофлоксацину — 76,1 и 70% соответственно [21]. Стоит отметить, что результаты, представленные L. Fonkoue и соавт., так же как и E.K. Tissingh и соавт., сообщавших о 81% случаев устойчивости *S. aureus* к ципрофлоксацину [18], основаны на анализе антибиотикограмм не только *MSSA*, но и *MRSA*.

MSSE, при том что они, так же как и *MSSA*, продемонстрировали пограничную устойчивость к ципро- и левофлоксацину — 71,4 и 57,1% от их общего числа соответственно, — оказались микроорганизмами с наилучшими свойствами восприимчивости к тестируемым антибиотикам, поскольку на протяжении всего исследования

сохраняли 100% чувствительность к бензилпенициллину, оксациллину, клиндамицину, доксициклину, моксифлоксацину, ко-тримоксазолу, ванкомицину, тейкопланину, даптомицину, линезолиду и тигециклину. К таким препаратам, как тетрациклин и эритромицин, резистентность, обнаруженная в середине исследования, была единичной. В 2023–2024 гг., наряду с пограничной восприимчивостью, впервые появляется штамм с одновременной полной устойчивостью к фторхинолонам 2-го и 3-го поколения.

Несмотря на тот факт, что в отношении *MSSA* и *MSSE* активность сохраняет широкий спектр антибактериальных препаратов, распространённое применение в клинической

практике ципро- и левофлоксацина привело к появлению большого количества изолятов с чувствительностью при увеличенной экспозиции и с намекающей тенденцией к приобретению полной резистентности к ним. Такое быстрое развитие устойчивости метициллин-чувствительных стафилококков при широком использовании антибиотиков не может не настораживать врачей травматологов-ортопедов. К слову, широкое применение пенициллина, как первого представителя бета-лактамовых антибиотиков, началось в 1940 г., однако уже через 4 года были обнаружены первые пенициллин-устойчивые клинические штаммы *S. aureus*, а через 20 лет они распространились по всему миру [7]. Как показали исследования на молекулярном уровне, невосприимчивость стафилококков к пенициллину обусловлена геном *blaZ* [13], локализованным в *bla*-опероне и кодируемом β -лактамазой. Его экспрессия индуцибельна и регулируется двумя генами — *blaR1*, кодирующим сенсорный белок, и *blaI*, кодирующим репрессорный белок. Последний блокирует экспрессию *blaZ* при отсутствии в окружающей среде β -лактамовых антибиотиков, в случае его появления *blaR1*, связываясь с белком-репрессором *blaI*, активирует экспрессию *blaZ*, что, в свою очередь, приводит к синтезу β -лактамазы [7], инактивирующей препарат путём расщепления его β -лактамового кольца. Поскольку в основе механизма действия пенициллина и многих других β -лактамовых противомикробных агентов лежит ингибирование синтеза клеточной стенки бактерий, осуществляемое β -лактамовым кольцом, сверхэкспрессия гена *blaZ*, опосредованного ферментом β -лактамазой у пенициллин-устойчивых *S. aureus*, сделало неэффективным большинство бета-лактамовых антибиотиков. Для борьбы с пенициллин-резистентными штаммами *S. aureus* ещё в 1960-х гг. был введён метициллин — первый полусинтетический бета-лактамовый антибиотик, устойчивый к действию пенициллиназы. Однако первые сообщения о выявлении *S. aureus*, невосприимчивых к метициллину, появляются уже в 1961 г. Механизм развития резистентности был неизвестен долгое время, в последующем выяснилось, что дело состоит в мутации пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) [13], которая привела к появлению дополнительного низкоаффинного пенициллинсвязывающего белка 2a (ПСБ2a), регулируемого геном *mecA* [7]. Последний принадлежит к геномному острову, называемому стафилококковой кассетной хромосомой, и отвечает за устойчивость *S. aureus* к метициллину [13]. По прошествии времени также было установлено, что резистентность к метициллину является показателем клинической устойчивости ко всем бета-лактамовым антибиотикам [7]. Ванкомицин является препаратом первой линии при инфекциях, вызванных метициллин-резистентными стафилококками. Однако распространённое применение данного антибиотика и сильная зависимость от него в борьбе с *MRSA* и *MRSE* привела к появлению устойчивых штаммов, механизм которого пока плохо изучен. Несмотря на то, что ванкомицин-устойчивые штаммы

стафилококков идентифицируются эпизодически, постепенное увеличение МПК, часто имеющее место у *MRSA* и *MRSE* после длительной антибиотикотерапии ванкомицином, считается явным признаком наступающей мутации третьей фазы [13].

В нашем исследовании обращает на себя внимание выделение в 2019 г. одного изолята *MRSA* с повышенной МПК к линезолиду (4 мг/л), однако данный феномен не столь сильно вызывает опасения, как обнаружение под конец исследования двух случаев ванкомицин-резистентных штаммов *MRSA*. Стоит отметить, что эти два микроба были идентифицированы у пациентов, которым до поступления к нам в отделение был выполнен интрамедуллярный остеосинтез бедренной кости штифтом с блокированием с последующими неоднократными санациями очага в анамнезе. В случае *MRSE* каких-либо изменений активности ванкомицина на протяжении всего исследования нами не зарегистрировано. По отношению к линезолиду, тейкопланину, даптомицину и тигециклину *MRSA* и *MRSE* продемонстрировали 100% чувствительность, что в целом не противоречит данным других авторов [8], которые, помимо перечисленных антибиотиков, изучали чувствительность метициллин-резистентных штаммов и к другим группам противомикробных препаратов. Мы же, в отличие от них, несмотря на то что в антибиотикограммах *MRSA* и *MRSE* были представлены и другие антибиотики, рассматривали восприимчивость только к гликопептидам, оксазолидинонам, глицилциклинам и циклическим липопептидам, поскольку антибиотикотерапия при выявлении метициллин-резистентных стафилококков проводится именно данными лекарственными средствами.

Несмотря на резкое увеличение доли *E. faecalis* в структуре Грам(+) к концу исследования ($p=0,035$) (см. рис. 2), достаточно большой процент штаммов (94,4%) сохранил чувствительность к ампициллину, и в 100% случаев — к ванкомицину, линезолиду и тигециклину, что согласуется с данными других авторов [8]. Идентификация ампициллин-резистентных изолятов оказалась редким явлением — всего один микроб, обнаруженный в период 2021–2022 гг. Тестирование же гентамицина, эритромицина и стрептомицина на небольшом количестве штаммов позволяет лишь предположить проявление у *E. faecalis* высоких резистентных свойств в отношении первых двух препаратов и более низких — в отношении последнего. Z. Zhang и соавт. в своей работе указывают на высокую устойчивость *E. faecalis* к таким антибиотикам, как клиндамицин (100%) и тетрациклин (60%) [8].

Corynebacterium были полностью восприимчивы к ванкомицину, линезолиду и клиндамицину, в то время как к фторхинолонам 2-го и 3-го поколения, в частности к ципро- и левофлоксацину, они оказались резистентны более чем на 70%. При этом динамика идентификации устойчивых штаммов в 2021–2022 и 2023–2024 гг. не различалась.

Среди Грам(-) бактерий, как видно из рис. 3, с 2019 по 2024 г. отмечается возрастающая тенденция к появлению резистентных штаммов ($p=0,006$). Удельный вес БЛРС и полирезистентных штаммов за весь период исследования составил 37,1 и 48,4% соответственно. Причём высеваемость полирезистентных микробов преобладала над БЛРС в каждом анализируемом периоде. Так, в 2019–2020 гг. доля полирезистентных микроорганизмов превышала БЛРС на 4,8% (12,9% против 8,1% соответственно). К середине исследования при одновременном увеличении частоты БЛРС до 9,7%, представленных к тому же исключительно *K. pneumoniae*, и полирезистентных штаммов до 14,5% разница сохранялась прежней. В 2023–2024 гг. отмечается резкое возрастание уровня БЛРС-штаммов, достигшего 19,4%, за счёт *E. cloacae*, *E. coli* и *P. mirabilis*, БЛРС-изоляты практически сравнялись с полирезистентными штаммами, доля которых на тот момент была равна 21% ($p=0,06$ по сравнению с 2021–2022 гг.). Остав Грам(-) бактерий с множественной и широкой лекарственной устойчивостью на всём протяжении исследования составляли три микроба: *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, у которых доля полирезистентных штаммов достигла 78,6, 60 и 52,4% от общего числа каждого вида соответственно. При этом соотношение данных микробов в общей структуре Грам(-) микрофлоры при постепенном увеличении их частоты оставалось одинаковым в 1-м и 2-м анализируемом периоде — 4,8, 3,2, 3,2% и 6,5, 4,8, 4,8% соответственно. В 2023–2024 гг. показатель полирезистентности *A. baumannii* не меняется, *P. aeruginosa* падает до 1,6%, а *K. pneumoniae*, напротив, резко возрастает до 9,7% ($p=0,008$). Одновременно с этим впервые идентифицируются полирезистентные штаммы *E. cloacae* (3,2% при $n=62$).

Активными в отношении полирезистентных бактерий антибиотиками пока остаются полимиксин, аминогликозиды; наряду с ними в редких наблюдениях может отмечаться ещё один антибиотик из других групп, к примеру, в нашем исследовании таким препаратом оказался тигециклин (в случае *A. baumannii*) или азтреонам (в случае *K. pneumoniae*). Штаммы, чувствительные исключительно к полимиксину, составили большую долю среди *P. aeruginosa* (50%) и *K. pneumoniae* (28,6%), восприимчивые к полимиксину и к одному из аминогликозидных препаратов — среди *A. baumannii* (35,7%). Однако стоит отметить, что МПК аминогликозидов в ситуации с полирезистентными изолятами была повышенной и колебалась в пределах от 2 до 8 мг/л, что уже косвенно указывает на их возможную неэффективность в случае применения в качестве антибактериальной терапии в клинической практике.

Показатель патогенов, высокочувствительных к подавляющему большинству групп тестируемых антибиотиков, в структуре Грам(-) микрофлоры в нашем исследовании был достаточно низким (8,1%). Обнаруживались такие штаммы в середине и в конце исследуемых периодов

в соотношении 3:2. Однако, несмотря на восприимчивость к большинству препаратов, в этой категории микробов имеется два настораживающих случая, где не исключается вероятность приобретения бактериями карбапенемаз того или иного типа, поскольку активность карбапенемовых антибиотиков (меропенем и имипенем) была умеренной.

Микроорганизмами, обладающими высокой степенью устойчивости к тестируемым антибиотикам, среди Грам(-) микрофлоры оказались неферментирующие бактерии. Так, резистентность последних к фторхинолонам и имипенему составила 90%, к меропенему, гентамицину и цефалоспорином, за исключением цефепима, — 80%, к цефепиму и цефоперазону / сульбактаму — 70%. Меньшую устойчивость штаммы продемонстрировали к амикацину и тобрамицину — 50 и 60% соответственно. Данные исследования расходятся с результатами других авторов, которые сообщают о резистентности *P. aeruginosa* к аминогликозидам и левофлоксацину, составившей менее 11% [8]. В случае *A. baumannii* фторхинолоны и цефалоспорины проявили неэффективность относительно 85,7% штаммов, меропенем был неактивным в отношении 71,4% изолятов, имипенем, наряду с амикацином и тобрамицином, — в отношении 78,6%. Наименьшую резистентность *A. baumannii* продемонстрировала к гентамицину, поскольку 35,7% штаммов всё ещё оставались восприимчивыми к нему. Полученные нами результаты относительно *A. baumannii* в целом согласуются с данными Z. Zhang и соавт. [8], касательно *P. aeruginosa* — противоречат выводу, сделанному M. Fantoni и соавт., который гласит, что костная инфекция, вызванная синегнойной палочкой, успешно поддаётся лечению такими препаратами, как пиперациллин / тазобактам, цефтазидим, цефепим, цiproфлоксацин, азтреонам, карбапенемы (за исключением эртапенема, не обладающего активностью против *Pseudomonas sp.*), аминогликозиды и колистин [5]. Из всех этих перечисленных антибиотиков высокоактивным в отношении обоих видов микробов, к которому на протяжении всего исследования сохранялась 100% чувствительность, был колистин (полимиксин). Пиперациллин / тазобактам и тикарциллин / клавуланат в антибиотикограммах *A. baumannii* и *P. aeruginosa* встречались редко, однако в этих случаях чувствительность к ним была при увеличенной экспозиции либо отмечалась полная резистентность.

Среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* самую высокую, 100%, чувствительность к карбапенемам (меропенем и эртапенем) продемонстрировала *E. coli*. Этого следовало ожидать, поскольку данный вид микробов в нашем исследовании был представлен исключительно БЛРС-штаммами, как и в работах Z. Zhang и соавт. и B.G. Pfang и соавт. [8, 22]. Помимо карбапенемов, 100% восприимчивость *E. coli* сохраняла к аминогликозидам, фосфомицину и тигециклину. *E. cloacae*, включавший в свою структуру 62,5% БЛРС и 12,5% изолятов, не продуцирующих β -лактамазу, проявил чувствительность

к меропенему и эртапенему в 75% наблюдений. Такой же процент восприимчивости отмечался к фосфомицину и амикацину, активность же гентамицина сохранялась в отношении 62,5% штаммов. Среди *P. mirabilis* 60% составляли изоляты, продуцирующие β -лактамазу, и 20% — не продуцирующие её; таким образом, общая чувствительность данного микроба к меропенему и эртапенему составила 80%. Восприимчивость к цефтазидиму держалась на уровне 60%, к аминогликозидам и цефоперазону / сульбактаму — в пределах 40%. Наименьшую чувствительность к карбапенемам среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* продемонстрировали *K. pneumoniae*: доля БЛРС-изолятов, а также штаммов с сохранённой чувствительностью к антибиотикам составила лишь 38,1 и 4,8% соответственно. При том, что статистический анализ выявил значимое увеличение резистентности к эртапенему ($p=0,01$) и меропенему ($p=0,02$) к 2023–2024 гг. по сравнению с исходными показателями 2021–2022 гг., первый препарат сохраняет более высокую антимикробную активность (66,7%) в отношении *K. pneumoniae*, чем второй (52,4%). Аналогичный меропенему уровень эффективности был отмечен и для фосфомицина. В случае аминогликозидов наибольшую бактерицидную активность проявил тобрамицин (61,9%), превосходя по этому показателю амикацин (57,1%) и гентамицин (41,7%). При этом к 2023–2024 гг. зафиксировано статистически значимое повышение резистентности к амикацину ($p=0,03$) по сравнению с первоначальными данными.

P. Hellebrekers и соавт. в своей работе сообщают об устойчивости *E. coli* к амоксициллину / клавулановой кислоте, достигшей в Нидерландах за последние десятилетия 14%. При этом авторы отмечают корреляцию между широким применением данного препарата в клинической практике и возрастанием резистентности микробов к его действию [2]. В нашем исследовании резистентность *E. coli* к амоксициллину / клавулановой кислоте существенно превысила данные зарубежных коллег и составила 75%. Аналогичный процент штаммов имели пограничную чувствительность к фторхинолонам, остальные 25% были резистентны к ним. Такой невысокий показатель устойчивости, полученный P. Hellebrekers и соавт., изначально связан с относительно низкой бактериальной резистентностью в Нидерландах [2]. В случае *K. pneumoniae* неактивность амоксициллина / клавулановой кислоты, в том числе цефоперазона / сульбактама, азтреонама, цефалоспоринов и триметоприма, наблюдалась относительно 95,2% штаммов. Устойчивость *E. cloacae* к амоксициллину / клавулановой кислоте, цефалоспорином и фторхинолонам достигла 87,5%; к цефоперазону / сульбактаму резистентным оказалось несколько меньшее число патогенов — 75%.

Нередким явлением в нашем исследовании было выявление микроорганизмов *Enterobacteriaceae* с 100% невосприимчивостью к тестируемым антибиотикам. Так, все штаммы *E. coli* продемонстрировали полную

устойчивость к ампициллину, цефалоспорином и триметоприму, *K. pneumoniae* — к ампициллину и левофлоксацину, *E. cloacae* проявили 100% резистентность только к триметоприму. Среди *P. mirabilis* — ещё одного представителя *Enterobacteriaceae* — таких изолятов не имелось. Верхний предел их устойчивости к подавляющему большинству антибактериальных препаратов, к которым относились амоксициллин / клавулановая кислота, ампициллин, цiproфлоксацин и цефалоспорины (кроме цефепима), составил 80%. Касательно цефепима этот уровень невосприимчивости изолятов не превышал 60%. Между тем обращает на себя внимание одна особенность *P. mirabilis*, отличающая его от других энтеробактерий, — высокая резистентность к тигециклину (60%) и полимиксину (80%) — препаратам выбора при идентификации микробов с широкой лекарственной устойчивостью. К тигециклину, как правило, не развивается перекрёстная или ассоциированная с другими антибиотиками резистентность из-за его неподверженности воздействию большинства распространённых механизмов устойчивости микробов. Однако *Proteus sp.* изначально обладают сниженной чувствительностью к тигециклину, которая детерминирована гиперэкспрессией неспецифического гена эффлюкса *AcrAB* [23]. Возможно, полученная нами неэффективность тигециклина в отношении подавляющего большинства идентифицированных *P. mirabilis* связана именно с этим фактором. Такой же механизм резистентности к тигециклину, но уже приобретённый, периодически может обнаруживаться и у некоторых штаммов *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *Enterobacter sp.* Против *P. aeruginosa*, обладающей системой эффлюкса *MexAB-OprM* и *MexCD-OprJ*, тигециклин и вовсе не активен [23].

Полимиксин всё чаще применяется в качестве последнего терапевтического средства против ряда микроорганизмов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [24, 25]. Данный препарат демонстрирует выраженную бактерицидную активность в отношении большого числа Грам(-) бактерий, однако с ростом использования этого антибиотика резистентные штаммы появляются с угрожающей скоростью. Некоторые Грам(-) бактерии, к примеру *P. mirabilis*, по своей природе устойчивы к действию полимиксина, что в целом и объясняет полученный нами высокий показатель резистентности микроба к данному антибиотику. У других Грам(-) микроорганизмов механизм устойчивости к полимиксину является приобретённым [24] и обусловлен посттрансляционной модификацией молекул липополисахаридов (ЛПС), формирующих внешний слой наружной мембраны бактериальной клеточной стенки [25]. Поскольку бактерицидность полимиксина основана на взаимодействии с отрицательно заряжённым липидом А ЛПС [24], то контролируемое ферментативное включение в ЛПС положительно заряжённых дополнений, таких как 4-амино-L-арабиноза (*L-Ara4N*), фосфозтаноламин (*pEtN*) или галактозамин,

к липиду А или ядру ЛПС приводит к снижению отрицательного заряда остатков фосфата на поверхности клеточной стенки и тем самым предотвращает связывание молекул полимиксина с бактериальной поверхностью и их дальнейшее проникновение внутрь клетки [25]. ЛПС микробов, резистентных к полимиксину, может содержать в себе одно или несколько таких дополнений [24]. Гены, отвечающие за модификацию ЛПС, кодируются в хромосомах, и экспрессия их в большинстве своём регулируется двухкомпонентными системами (TCS) — *PhoP–PhoQ* (*PhoPQ*) и *PmrA–PmrB* (*PmrAB*) [25]. Однако сравнительно недавно у штаммов *Enterobacteriaceae* были выявлены плазмиды *mcr-1*, которые переносят эти гены. Подобных сообщений из года в год становится всё больше [25], что вызывает угрозу увеличения скорости распространения клинически значимой устойчивости микробов к полимиксину [24]. В Греции и Италии уже отмечается неуклонный рост резистентности к данному антибиотику, однако в глобальном плане устойчивость к препарату пока всё ещё низкая [25]. В нашем исследовании резистентность *Enterobacteriaceae* к полимиксину, если не учитывать данные невосприимчивости *P. mirabilis* и отсутствие тестирования антибиотика в отношении *E. coli*, была обнаружена в одном-единственном случае. Этим микробом оказался панрезистентный штамм *K. pneumoniae*, верификация которого вместе с панустойчивым изолятом *P. mirabilis* приходится на 2024 г. Таким образом, на всём протяжении исследования полимиксин сохраняет высокую бактерицидную эффективность в отношении не только неферментирующих Грам(-) бактерий, но и *E. cloacae* (100%) и *K. pneumoniae* (95,2%).

Количество исследований, посвящённых изучению ведущих возбудителей и их антибиотикорезистентности при ПАИ длинных костей, очень ограничено. L. Fonkoue и соавт., исследуя чувствительность к антибактериальным препаратам Грам(-) микроорганизмов, выделенных у пациентов с ПАИ в африканских странах, отметили высокий уровень бактериальной устойчивости ко всем легкодоступным и относительно недорогим препаратам. Так, они сообщают о резистентности патогенов к амоксициллину / клавулановой кислоте, составившей 79,9%, цефтриаксону — 83,3%, цефотаксиму — 76,5%, цефуроксиму — 88,2%, гентамицину — 65%, офлоксацину — 68,8%, цiproфлоксацину — 67% и левофлоксацину — 54,8%. Только три антибиотика сохраняли чувствительность в более половине наблюдений: амикацин (80,4%), имипенем (74,4%) и пиперациллин / тазобактам (57%). Колистин (полимиксин) и тигециклин не входили в стандартные панели тестирования, поскольку эти лекарственные средства недоступны в развивающихся странах из-за их дороговизны. При этом авторы, сравнивая свои результаты, ссылаются на другую работу, где показан более высокий уровень восприимчивости Грам(-) бактерий к карбапенемам и пиперациллину / тазобактаму — 96 и 75% соответственно [21, 26]. В Западном Китае показатель чувствительности БЛРС

штаммов *E. coli* к эртапенему составил 84,4%, пиперациллину / тазобактаму — 87,5%, амикацину — 78,1% и цефепиму — 71,9%, резистентность изолятов к цефтриаксону и ко-тримоксазолу достигла 90,6 и 71,9% соответственно. *E. cloacae* продемонстрировали восприимчивость к левофлоксацину, цiproфлоксацину, амикацину и цефепиму в более 80% случаев, к пиперациллину / тазобактаму микробы были резистентны [8]. B.G. Pfang и соавт. отмечают высокую активность аминогликозидных препаратов в отношении подавляющего большинства Грам(-) патогенов с множественной лекарственной устойчивостью [22]. J.D. Sudduth и соавт. в своём исследовании тоже выделяют аминогликозид, в частности амикацин, как наиболее эффективный антибиотик против 98,7% Грам(-) бактерий. Цефалоспорины были активны только в 59,2% случаев. Противопоставляя свои результаты чувствительности Грам(-) бактерий к препаратам цефалоспоринового ряда с данными, приведёнными Gustilo and Anderson в 1976 г., которые сообщали о 100% восприимчивости к ним, авторы акцентируют внимание на большом расхождении показателей, что свидетельствует о быстром развитии резистентности микробов к антибиотикам этой группы и их неэффективности в ближайшем будущем [27].

Стандартизированные рекомендации по эмпирическому лечению ПАИ на сегодняшний день отсутствуют [18]. Микробиологическая эпидемиология в зависимости от центра, клинической ситуации [28], национальных, географических и социально-экономических различий может сильно варьировать, следовательно, и рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии будут отличаться. Допустим, в африканских странах к югу от Сахары эффективными эмпирическими комбинациями признаны «ванкомицин + имипенем» и «ванкомицин + амикацин», перекрывающие около 80% идентифицированных микробов [21]. В исследуемой Т. Ма и соавт. когорте ПАИ самым широким охватом микробов обладала комбинация «ванкомицин + имипенем», покрывающая 84,8% изолятов, за ней с показателем 80,4% следовало сочетание «ванкомицин + пиперациллин / тазобактам». Несколько меньший уровень эффекта имела комбинация антибиотиков «ванкомицин + цiproфлоксацин» (78,3%) [28]. В другом исследовании A. Unsworth и соавт. до получения результатов микробиологических посевов рекомендуют применение эмпирической антибактериальной схемы, состоящей из ванкомицина и меропенема [11]. M. Rupp и соавт. в качестве наилучших терапевтических вариантов в когорте ПАИ, где восприимчивость микробов составила более 90%, отмечают комбинации «ванкомицин + гентамицин» (93,2%), «ванкомицин + амоксициллин / клавулановая кислота» и «ванкомицин + меропенем» (по 91,9% каждая), «ванкомицин + цiproфлоксацин» и «ванкомицин + пиперациллин / тазобактам» (по 90,5% каждая) [29].

Эмпирическая монотерапия, как правило, демонстрирует худшие результаты по сравнению с комбинацией препаратов. Монотерапия цефтриаксоном, к примеру,

показала резистентность в 30%, ципрофлоксацином — в 24%, амоксициллином / клавулановой кислотой — в 23% и пиперациллином / тазобактамом — в 22%. Добавление к этим антибиотикам ванкомицина увеличило охват бактерий до 93,2% в случае амоксициллина / клавулановой кислоты и до 92,3% в случае ципрофлоксацина и пиперациллина / тазобактама. При этом, по данным S. Baertl и соавт., комбинация «ванкомицин + ципрофлоксацин» была эмпирически более эффективна при ранней ПАИ ($p=0,04$). При отсроченном начале инфекции действенность показали одновременно несколько комбинаций, включающих сочетание меропенема, гентамицина, ципрофлоксацина или пиперациллина / тазобактама с ванкомицином. Касательно поздней инфекции наибольшая восприимчивость микробов была проявлена к эмпирической терапии, проводимой ванкомицином и меропенемом (92,1%). Подводя итог, авторы отмечают, что для эмпирической антибактериальной терапии ПАИ наибольшая гипотетическая чувствительность вне зависимости от срока развития инфекции может быть достигнута при применении сочетания ванкомицина с меропенемом — выявленные возбудители были чувствительны к данной комбинации у 95,7% пациентов.

Таким образом, все имеющиеся на данный момент рекомендации по эмпирической терапии ПАИ включают гликопептид или липопептид и антибиотик, активный в отношении Грам(-) бактерий. Однако стоит помнить, что сочетание определённых антибиотиков друг с другом может вызвать синергизм побочных реакций каждого из препаратов. Чаще всего серьёзные нежелательные реакции, включая острую почечную недостаточность, гепатобилиарные расстройства и гематологические реакции, вызывают β -лактамы антибиотиков, в особенности такие ингибиторозащищённые пенициллины, как амоксициллин / клавулановая кислота и пиперациллин / тазобактам. К примеру, комбинирование ванкомицина с пиперациллином / тазобактамом, обладающим нефротоксичным эффектом, приводит к шестикратному увеличению риска развития острой почечной недостаточности у пациентов с ортопедической инфекцией. Комбинирование ото- и нефротоксичного гентамицина с нефротоксичным ванкомицином вызывает синергетическую токсичность, поэтому такая комбинация антибиотиков не используется при системном лечении, но весьма актуальна в качестве локальной антибактериальной терапии при лечении костно-суставной инфекции [12] и субстрата для импрегнации в матрицу несущих депо-систем.

Несоответствие эмпирической антибактериальной терапии, как правило, детерминирует неудачный исход лечения даже при условии качественно проведённой хирургической санации очага инфекции. Расхождение терапии и возбудителей чаще всего имеет место при ПАИ, вызванной Грам(-) бактериями с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Частота несоответствия при этом достигает 51% [16], что чревато высоким уровнем

смертности пациентов. В подтверждение этому в качестве аналогии V. Giordano и соавт. в своей работе описывают результаты исследования Al-Sunaidar et al., которые сообщают, что уровень летального исхода у пациентов с сепсисом или с начальными признаками сепсиса, получавших соответствующую эмпирическую антибиотикотерапию, был на 39% ниже, чем у лиц, лечившихся ненадлежащими эмпирическими противомикробными препаратами [4]. Помимо всего, неудачный исход лечения может возникнуть и при применении цефалоспоринов у пациентов с инфекциями, вызванными БЛРС-продуцирующими микробами, у которых МПК препаратов данной группы находится в пограничном диапазоне и нередко — в диапазоне чувствительности. Так, частота неудач при лечении пациентов цефалоспоринами, когда МПК антибиотиков находилась в интервале от 4 до 8 мкг/л, составила более 90%, что существенно превышает частоту неудач лечения при МПК цефалоспорина, равной 2 мкг/мл. Следовательно, врачи травматологи-ортопеды должны избегать применения цефалоспоринов, если идентифицирован патоген, продуцирующий β -лактамазу, даже в ситуации, когда какой-либо препарат из этой группы сохраняет активность в отношении микроба [30].

Определение микробиологической эпидемиологии, присущей ПАИ, в каждом лечебном учреждении — очень важный фактор, который позволит разработать оптимальные профилактические мероприятия по предупреждению развития устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и рационально подойти к подбору препаратов для создания высокоэффективной эмпирической терапии, охватывающей подавляющее большинство идентифицированных микробов [21]. Поскольку любая эмпирическая антибактериальная терапия несёт в себе риск развития резистентности бактерий к противомикробным препаратам, дезэскалацию антибактериальной терапии следует проводить сразу, как только идентифицирован микроб и определена его антибиотикограмма. Дезэскалация необходима и с целью предотвращения развития вторичных заболеваний, связанных с применением антибиотиков [29].

Таким образом, учитывая результаты антибиотикорезистентности, полученные в нашем исследовании, которые частично совпадают с данными других работ, а частично противоречат им, для нашего учреждения эффективной является эмпирическая антибактериальная схема, включающая ванкомицин и карбапенемы. Чувствительность к ванкомицину 94,4% штаммов MRSA и 100% восприимчивость остальных ведущих Грам(+) микробов позволяет с полной уверенностью использовать гликопептид в эмпирической терапии. Карбапенемы пока сохраняют актуальность за счёт высокой доли БЛРС-штаммов среди *Enterobacteriaceae*, удельный вес которых в структуре Грам(-) микроорганизмов достигает 53,5% (см. рис. 1). Однако высокий процент полирезистентных изолятов среди неферментирующих грамотрицательных бактерий *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, постепенное увеличение их

доли среди *K. pneumoniae* и появление к концу исследования среди *E. cloacae* указывают на их бесполезность в эмпирической терапии ПАИ и хронического посттравматического остеомиелита длинных костей в будущем. Не исключено, что спустя некоторое время нам потребуется пересмотреть действующую в настоящее время эмпирическую схему и заменить карбапенемы на полимиксин.

Ограничения исследования

Ограничением исследования следует считать его ретроспективный и одноцентровый характер, что может ограничивать экстраполяцию полученных результатов на более широкую популяцию пациентов. Включение в анализ только пациентов, лечившихся методом чрескостного остеосинтеза, также снижает обобщаемость выводов для других видов фиксации переломов. Несмотря на использование современных методов обнаружения и идентификации возбудителей с определением антимикробной чувствительности, результаты могут зависеть от качества клинического материала и особенностей предшествующей антибактериальной терапии, что несёт риск смещения данных. Кроме того, оценка микробиологического спектра и резистентности основывалась на результатах культурального метода, тогда как применение молекулярно-генетических технологий могло бы повысить чувствительность выявления микроорганизмов и механизмов резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше наблюдение показывает рост полирезистентных Грам(-) патогенов у пациентов с ПАИ длинных костей и хроническим остеомиелитом, как её последствием, пролеченных методом чрескостного остеосинтеза. Микробиологический мониторинг выявил критический уровень полирезистентных штаммов *A. baumannii* (78,6%), *P. aeruginosa* (60%) и *K. pneumoniae* (52,4%), сохраняющих чувствительность преимущественно к полимиксину и в некоторых случаях — к аминогликозидам. Помимо всего, озабоченность вызывает и высокая распространённость БЛРС среди *Enterobacteriaceae*: *E. cloacae* (62,5%), *P. mirabilis* (60%) и *E. coli* (100%). Грам(+) микрофлора демонстрирует сохранение чувствительности к большинству антибиотиков, несмотря на значимый рост *MSSA* с чувствительностью при увеличенной экспозиции к фторхинолонам в 2021–2022 гг. и выявление единичных случаев ванкомицин-резистентных *MRSA*. Высокая эффективность ванкомицина против *MRSA* (94,4%) и 100% чувствительность других грамположительных патогенов оправдывают включение гликопептидов в эмпирическую схему. Однако анализ резистентности грамотрицательных микроорганизмов требует особого внимания. Хотя карбапенемы сохраняют клиническую значимость за счёт *Enterobacteriaceae*, доля которых в структуре Грам(-) бактерий составляет 53,5%, рост полирезистентности среди неферментирующих

бактерий (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*), их распространение среди *K. pneumoniae* и появление среди *E. cloacae* указывают на необходимость пересмотра терапевтических алгоритмов в будущем. Включение полимиксина в схемы лечения становится перспективным направлением в условиях нарастающей антибиотикорезистентности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Все манипуляции, выполненные в исследовании с участием людей, соответствовали стандартам Комитета по этике ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, заседание № 3 от 01.06.2016 г.

Информированное согласие на публикацию. Авторами было получено письменное согласие пациентов на проведение исследования и публикацию результатов без идентификации личности.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, данные).

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, доступны по запросу у соответствующего автора.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFO

Author contributions: All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: All procedures involving human participants in this study were conducted in accordance with the ethical standards of the Ethics Committee of the Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of the Russian Federation (Meeting No. 3, June 1, 2016).

Consent for publication: Written informed consent was obtained from all patients for investigation in the study and for publication of anonymized results.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third

parties whose interests may be affected by the content of the article, or other relationships, activities, or interests for the last three years to report of.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text or data) was used in this study or article.

Data availability statement: All data obtained in this study are available in this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hellebrekers P, Leenen LP, Hoekstra M, Hietbrink F. Effect of a standardized treatment regime for infection after osteosynthesis. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):41. doi: 10.1186/s13018-017-0535-x
- Hellebrekers P, Verhofstad MHJ, Leenen LPH, et al. The effect of early broad-spectrum versus delayed narrow-spectrum antibiotic therapy on the primary cure rate of acute infection after osteosynthesis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;46(6):1341–1350. doi: 10.1007/s00068-019-01182-6
- Garrigós C, Rosso-Fernández CM, Borreguero I, et al.; DURATIOM team. Efficacy and safety of different antimicrobial DURATIOMs for the treatment of Infections associated with Osteosynthesis Material implanted after long bone fractures (DURATIOM): Protocol for a randomized, pragmatic trial. *PLoS One.* 2023 May;18(5):e0286094. doi: 10.1371/journal.pone.0286094
- Giordano V, Giannoudis PV. Biofilm Formation, Antibiotic Resistance, and Infection (BARI): The Triangle of Death. *J Clin Med.* 2024;13(19):5779. doi: 10.3390/jcm13195779
- Fantoni M, Taccari F, Giovannuzzi F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(2 suppl):258–270. doi: 10.26355/eurrev_201904_17500
- Depypere M, Kuehl R, Metsemakers WJ, et al.; Fracture-Related Infection (FRI) Consensus Group. Recommendations for Systemic Antimicrobial Therapy in Fracture-Related Infection: A Consensus From an International Expert Group. *J Orthop Trauma.* 2020;34(1):30–41. doi: 10.1097/BOT.0000000000001626
- Gostev VV, Puchenko OE, Sidorenko SV. The current view on beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2021;23(4):375–87. doi: 10.36488/cmacc.2021.4.375-387 EDN: TXTCOO
- Zhang Z, Liu P, Wang W, et al. Epidemiology and Drug Resistance of Fracture-Related Infection of the Long Bones of the Extremities: A Retrospective Study at the Largest Trauma Center in Southwest China. *Front Microbiol.* 2022;13:923735. doi: 10.3389/fmicb.2022.923735
- Tsilika M, Ntziora F, Giannitsioti E. Antimicrobial Treatment Options for Multidrug Resistant Gram-Negative Pathogens in Bone and Joint Infections. *Pathogens.* 2025;14(2):130. doi: 10.3390/pathogens14020130
- Pompilio A, Scribano D, Sarshar M, et al. Gram-Negative Bacteria Holding Together in a Biofilm: The *Acinetobacter baumannii* Way. *Microorganisms.* 2021;9(7):1353. doi: 10.3390/microorganisms9071353
- Unsworth A, Young B, Scarborough M, McNally M. A Comparison of Causative Pathogens in Bone and Prosthetic Joint Infections: Implications for Antimicrobial Therapy. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(12):1125. doi: 10.3390/antibiotics13121125
- Baertl S, Walter N, Engelstaedter U, et al. What Is the Most Effective Empirical Antibiotic Treatment for Early, Delayed, and Late Fracture-Related Infections? *Antibiotics (Basel).* 2022 Feb 22;11(3):287. doi: 10.3390/antibiotics11030287
- Wu Z, Chan B, Low J, et al. Microbial resistance to nanotechnologies: An important but understudied consideration using antimicrobial nanotechnologies in orthopaedic implants. *Bioact Mater.* 2022;16:249–270. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.02.014
- GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet.* 2024;404(10459):1199–1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1
- Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E, et al.; Fracture-Related Infection (FRI) group. General treatment principles for fracture-related

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house scientific editor.

- infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2020;140(8):1013–1027. doi: 10.1007/s00402-019-03287-4
- Jacobs MMJ, Holla M, van Wageningen B, Hermans E, Veerman K. Mismatch Rate of Empirical Antimicrobial Treatment in Fracture-Related Infections. *J Orthop Trauma.* 2024;38(5):240–246. doi: 10.1097/BOT.0000000000002782
- Shodipo OM, Arojuraye AS, Ramat AM, et al. Is routine Gram-negative antibiotic coverage required for optimum antibiotic prophylaxis in open reduction and internal fixation of fractures? A multicenter analysis of bacteria pathogens in fracture-related infections. *Musculoskelet Surg.* 2025;109(3):339–344. doi: 10.1007/s12306-025-00883-z
- Tissingh EK, Marais L, Loro A, et al. Management of fracture-related infection in low resource settings: how applicable are the current consensus guidelines? *EFORT Open Rev.* 2022;7(6):422–432. doi: 10.1530/EOR-22-0031
- Tsiskarashvili AV, Melikova RE, Nazarenko AG. Microbiological Monitoring of Major Pathogens in Infected Long Bone Fractures Treated With External Osteosynthesis. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2025;32(2):457–475. doi: 10.17816/vto655983 EDN: IIFYFKQ
- Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Smolensk State Medical University. Russian national guidelines for the determination of microorganism susceptibility to antimicrobial agents (Version 2024-02). Smolensk: IACMAC; 2024 [In Russ.]
- Fonkoue L, Tissingh EK, Ngouateu MT, et al. The Microbiological Profile and Antibiotic Susceptibility of Fracture Related Infections in a Low Resource Setting Differ from High Resource Settings: A Cohort Study from Cameroon. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(3):236. doi: 10.3390/antibiotics13030236
- Pfang BG, Garcia-Cañete J, Garcia-Lasheras J, et al. Orthopedic Implant-Associated Infection by Multidrug Resistant *Enterobacteriaceae*. *J Clin Med.* 2019;8(2):220. doi: 10.3390/jcm8020220
- Andreeva IV, Stetsyuk OU, Kozlov RS. Tigecycline: prospects of application in clinical practice. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2010;12(2):127–145. EDN: MNJYFL
- Moffatt JH, Harper M, Boyce JD. Mechanisms of Polymyxin Resistance. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1145:55–71. doi: 10.1007/978-3-030-16373-0_5
- Jeannot K, Bolard A, Plésiat P. Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(5):526–535. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.029
- Depypere M, Sliepen J, Onsea J, et al. The Microbiological Etiology of Fracture-Related Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:934485. doi: 10.3389/fcimb.2022.934485
- Sudduth JD, Moss JA, Spittler CA, et al. Open Fractures: Are We Still Treating the Same Types of Infections? *Surg Infect (Larchmt).* 2020;21(9):766–772. doi: 10.1089/sur.2019.140
- Ma T, Lyu J, Ma J, et al. Comparative analysis of pathogen distribution in patients with fracture-related infection and periprosthetic joint infection: a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):123. doi: 10.1186/s12891-023-06210-6
- Rupp M, Baertl S, Walter N, et al. Is There a Difference in Microbiological Epidemiology and Effective Empiric Antimicrobial Therapy Comparing Fracture-Related Infection and Periprosthetic Joint Infection? A Retrospective Comparative Study. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(8):921. doi: 10.3390/antibiotics10080921
- Abdelmuktader A, Talal El Far A. Methods of ESBLs Detection in Clinical Microbiology Lab. *Viral Immunol J.* 2019;3(4):000222

ОБ АВТОРАХ

* **Цискарашвили Арчил Важаевич**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10;
ORCID: 0000-0003-1721-282X;
eLibrary SPIN: 2312-1002;
e-mail: armed05@mail.ru

Меликова Регина Энверпашаевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5283-7078;
eLibrary SPIN: 8288-0256;
e-mail: regina-melikova@mail.ru

Назаренко Антон Герасимович, д-р мед. наук, профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: 0000-0003-1314-2887;
eLibrary SPIN: 1402-5186;
e-mail: nazarenkoag@cito-priorov.ru

Отделёнов Виталий Александрович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0623-7263;
eLibrary SPIN: 8357-5770;
e-mail: vitotd@yandex.ru

Вабищевич Наталия Константиновна, канд. мед. наук;
ORCID: 0009-0008-3684-0841;
eLibrary SPIN: 1566-9013;
e-mail: cito-vnk@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Archil V. Tsiskarashvili**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 10 Priorova st, Moscow, Russia, 127299;
ORCID: 0000-0003-1721-282X;
eLibrary SPIN: 2312-1002;
e-mail: armed05@mail.ru

Regina E. Melikova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5283-7078;
eLibrary SPIN: 8288-0256;
e-mail: regina-melikova@mail.ru

Anton G. Nazarenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-1314-2887;
eLibrary SPIN: 1402-5186;
e-mail: nazarenkoag@cito-priorov.ru

Vitaly A. Otdelenov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0623-7263;
eLibrary SPIN: 8357-5770;
e-mail: vitotd@yandex.ru

Natalia K. Vabishchevich, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0009-0008-3684-0841;
eLibrary SPIN: 1566-9013;
e-mail: cito-vnk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author