

# Мікробіологічний моніторинг як складова ефективної профілактики та лікування гнійно-септичних інфекцій в умовах ортопедо-травматологічного відділення

Н. М. Поліщук<sup>1</sup>\*, А. С. Д., Е., Д. Л. Кирик<sup>2, Е, F</sup>, І. Є. Юрчук<sup>3, В, E</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, <sup>3</sup>КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ефективний моніторинг циркуляції збудників гнійно-септичних інфекцій в умовах стаціонара та вивчення антибіотикочутливості виділених штамів мікроорганізмів дають змогу виявити зміни у структурі патогенів і тенденції розвитку антибіотико-резистентності, а отже й визначитися з тактикою антибактеріальної терапії та розробити відповідні профілактичні заходи.

**Мета роботи** – ретроспективний аналіз результатів мікробіологічного моніторингу за збудниками гнійно-септичних інфекцій (ГСІ) ортопедо-травматологічного відділення (ОТВ) КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» за 2017–2020 рр. для визначення основних антибактеріальних препаратів для призначення емпіричної терапії.

**Матеріали та методи.** Проаналізували результати бактеріологічних досліджень 664 зразків клінічного матеріалу від хворих ОТВ із використанням статистичної звітності з бактеріологічних досліджень та аналітичних даних комп'ютерного програмного забезпечення WHONET 5.6.

**Результати.** Виділили та вивчили біологічні властивості 506 штамів мікроорганізмів (35 видів, що належать до 18 родів). Основні збудники ГСІ в ОТВ – мікроорганізми групи ESKAPE: *E. coli* (3,56 %), *S. aureus* (18,38 %), *K. pneumoniae* (7,71 %), *A. baumannii* (12,65 %), *E. faecalis* (12,45 %), *P. aeruginosa* (9,09 %), – а також *S. epidermidis* (10,87 %), *P. mirabilis* (2,4 %), *C. amycolatum* (2,6 %). Культури *E. faecalis* чутливі до ванкомицину, лінезоліду, *S. aureus* – до лінезоліду, тігекцикліну, нетилміцину, *A. baumannii* – до тігекцикліну. Штами *P. aeruginosa*, *E. coli* та *K. pneumoniae* мали резистентність до більшості антибіотиків. Усі псевдомонади були стійкі до тикарциліну/клавуланату, цефепіму, хлорамфеніколу, іміпенему, меропенему, азтреонаму, ципрофлоксацину, 71 % штамів мали стійкість до піперациліну/тазобактаму, 89 % – до левофлоксацину, чутливими до гентаміцину були 46 % ізолятів, до амікацину – 59 %. *E. coli* та *K. pneumoniae* характеризувалися резистентністю до ампіциліну, тикарциліну/клавуланату, азтреонаму, цефтріаксону, цефепіму; кількість штамів, чутливих до піперациліну/тазобактаму, карбапенемів, левофлоксацину, гентаміцину, амікацину та хлорамфеніколу, – 37–65 %.

**Висновки.** У структурі збудників гнійно-септичних інфекцій ортопедо-травматологічного відділення запорізької КНП «МЛЕ та ШМД» важливу роль відіграють *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *C. amycolatum*. Препаратами вибору для антибактеріальної емпіричної терапії ентерококових інфекцій є ванкомицин і лінезолід, стафілококових – ванкомицин, лінезолід, тігекциклін, нетилміцин. Постійний процес зміни резистентності збудників ГСІ робить украй важливим моніторинг антибіотикочутливості мікроорганізмів, що циркулюють в умовах ОТВ.

## Ключові слова:

антибіотико-резистентні штамів мікроорганізмів, гнійно-септичні інфекції, антибактеріальна терапія, моніторинг біологічний.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 381-387

\*E-mail: natalyapolishchuck23@gmail.com

## Microbiological monitoring as a component of efficient prevention and treatment of purulent-septic infections in an orthopedics and traumatology department

N. M. Polishchuk, D. L. Kyryk, I. Ye. Yurchuk

Efficient monitoring of circulating purulent-septic infectious agents in a clinical setting and a study on antibiotic susceptibility of isolated strains of microorganisms allows identifying changes in the pathogen structure and trends in antibiotic resistance development, which helps to determine the tactics of antibacterial therapy and elaborate appropriate measures.

**The aim of the study.** Retrospective analysis of the results of microbiological monitoring of purulent-septic infectious (PSI) agents in the Orthopedics and Traumatology Department (OTD) of the Zaporizhzhia Central Ambulance and Emergency Care Hospital over the period 2017–2020 to determine the main antibacterial drugs for empirical therapy.

**Materials and methods.** We analyzed the bacteriological test results of 664 clinical material samples obtained from OTD patients using bacteriological examination statistical reporting and analytical data of the WHONET 5.6 software.

**Results.** The main PSI pathogens in the OTD were from the ESKAPE group: *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* and *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *C. amycolatum*. Isolates of *E. faecalis* were sensitive to vancomycin, linezolid, *S. aureus* – to linezolid, tigecycline, netilmicin, *A. baumannii* – to tigecycline. All *P. aeruginosa* strains were resistant to ticarcillin/clavulanate, cefepime, chloramphenicol, imipenem, meropenem, aztreonam, ciprofloxacin. *E. coli* and *K. pneumoniae* were resistant to ampicillin, ticarcillin/clavulanate, aztreonam, ceftriaxone, cefepime. The number of isolates sensitive to piperacillin/tazobactam, carbapenems, levofloxacin, gentamicin, amikacin, chloramphenicol ranged from 37 % to 65 %.

**Conclusions.** *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *C. amycolatum* play an important role in the structure of PSI pathogens in the Orthopedics and Traumatology Department of Zaporizhzhia Central Ambulance and Emergency Care Hospital. The antibiotics of choice as the antibacterial empirical therapy for enterococcal

## Key words:

bacterial multiple drug resistance, purulent-septic infections, antibacterial therapy, biological monitoring.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 381-387

infections are vancomycin, linezolid, for staphylococcal infections – vancomycin, linezolid, tigecycline, netilmicin. PSI pathogens continually evolve developing antibiotic resistance, and it is of particular importance to monitor antibiotic susceptibility of microorganisms within the OTD.

### Ключевые слова:

антибиотико-резистентные штаммы микроорганизмов, гнойно-септические инфекции, антибактериальная терапия, мониторинг биологический.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 381-387

## Микробиологический мониторинг как составляющая эффективной профилактики и лечения гнойно-септических инфекций в условиях ортопедо-травматологического отделения

Н. Н. Полищук, Д. Л. Кирик, И. Е. Юрчук

Мониторинг циркуляции возбудителей гнойно-септических инфекций (ГСИ) в условиях стационара и изучение антибиотикочувствительности выделенных штаммов микроорганизмов позволяет установить изменения в структуре патогенов и тенденции развития антибиотикорезистентности, а следовательно дает возможность определиться с тактикой антибактериальной терапии и разработать соответствующие профилактические мероприятия.

**Цель работы** – ретроспективный анализ результатов микробиологического мониторинга за возбудителями ГСИ ортопедо-травматологического отделения (ОТО) КНП «Городская больница экстренной и скорой медицинской помощи» за 2017–2020 гг. для определения основных антибактериальных препаратов для проведения эмпирической терапии.

**Материалы и методы.** Проанализировали результаты бактериологических исследований 664 образцов клинического материала от больных ОТО с использованием статистической отчетности по бактериологическим исследованиям и аналитических данных компьютерного программного обеспечения WHONET 5.6.

**Результаты.** Основные возбудители ГСИ в ОТО – микроорганизмы группы ESKAPE: *E. coli* (3,56 %), *S. aureus* (18,38 %), *K. pneumoniae* (7,71 %), *A. baumannii* (12,65 %), *E. faecalis* (12,45 %), *P. aeruginosa* (9,09 %), – а также *S. epidermidis* (10,87 %), *P. mirabilis* (2,4 %), *C. amycolatum* (2,6 %). Культуры *E. faecalis* показали чувствительность к ванкомицину, линезолиду, *S. aureus* – к линезолиду, тигециклину, нетилмицину, *A. baumannii* – к тигециклину. Штаммы *P. aeruginosa*, *E. coli* и *K. pneumoniae* были резистентны к большинству антибиотиков. Все псевдомонады были устойчивы к тикарциллину/клавуланату, цефепиму, хлорамфениколу, имипенему, меропенему, азтреонаму, ципрофлоксацину, 71 % штаммов проявили устойчивость к пиперациллину/тазобактаму, 89 % – к левофлоксацину; чувствительными к гентамицину были 46 % изолятов, к амикацину – 59 %. *E. coli* и *K. pneumoniae* резистентны к ампициллину, тикарциллину/клавуланату, азтреонаму, цефтриаксону, цефепиму; количество штаммов, чувствительных к пиперациллину/тазобактаму, карбапенемам, левофлоксацину, гентамицину, амикацину, хлорамфениколу, – 37–65 %.

**Выводы.** В структуре возбудителей ГСИ ортопедо-травматологического отделения запорожской КНП «ГБЭ и СМП» важную роль играют *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *C. amycolatum*. Препараты выбора для антибактериальной эмпирической терапии энтерококковых инфекций – ванкомицин, линезолид, стафилококковых – ванкомицин, линезолид, тигециклин, нетилмицин. Постоянный процесс изменения резистентности возбудителей ГСИ делает крайне важным мониторинг антибиотикочувствительности микроорганизмов, циркулирующих в условиях ОТО.

Особливість сучасної травматологічної та ортопедичної практики – використання різноманітних внутрішньокісткових і зовнішніх металевих конструкцій, а також імплантатів під час заміщення сегментів кістки або заміни суглобів. Стрімкий розвиток і досягнення в цій галузі медицини дали змогу не тільки поліпшити результати лікування пацієнтів із травмами й ортопедичними захворюваннями, але й суттєво пришвидшити одужання, реабілітацію та повернення хворих до усталеного способу життя.

Однією з найактуальніших проблем сучасної травматології та ортопедії є розвиток гнійно-септичних інфекцій (ГСИ), що пов'язані з запаленням м'яких тканин поля операційного втручання або внаслідок використання імплантатів чи ендопротезів. Безумовно, проблема виникнення ГСИ мультифакторна та має не тільки медичне, але й соціальне значення, зумовлюючи необхідність пошуку ефективних шляхів її розв'язання. Один із можливих – ефективний моніторинг циркуляції збудників ГСИ в умовах стаціонара та вивчення чутливості виділених штамів мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

Мікробіологічний моніторинг як система оцінювання циркуляції збудників ГСИ дає змогу виявити зміни в їхній структурі та тенденції розвитку стійкості

до антибактеріальних препаратів, а отже й визначитися з тактикою антибактеріальної терапії та розробити відповідні профілактичні, протиепідемічні заходи. Відомо, що ГСИ зумовлені антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів, особливо групи ESKAPE (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*), та є однією з найважливіших проблем сучасної світової медицини [1]. За даними, що опубліковані на сайті ВООЗ, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, різні види *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* і *Proteus*) належать до вкрай пріоритетної за рівнем потреби у створенні нових антибіотиків групи, представники якої характеризуються множинною лікарською стійкістю та є серйозною небезпекою для пацієнтів, особливо для тих, хто перебуває на штучній вентиляції легень або використовує венозні катетери [2].

### Мета роботи

Здійснити ретроспективний аналіз результатів мікробіологічного моніторингу за збудниками гнійно-септичних інфекцій в умовах ортопедо-травматологічного відділення (ОТВ) КНП «Міська лікарня екстреної та

швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради (КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР) у період із січня 2017 р. до грудня 2020 р. для визначення основних антибіотиків для призначення емпіричної терапії.

## Матеріали і методи дослідження

Як матеріал для дослідження та ретроспективного аналізу використовували дані офіційної статистичної звітності бактеріологічної лабораторії КНП «МЛЕ та ШМД» за 2017–2020 рр., де наведені результати бактеріологічних досліджень зразків клінічного матеріалу від хворих з ознаками ГСІ, а також результати вивчення чутливості виділених мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів згідно з протоколами EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0, 8.0, 9.0, 10.0). Аналітичні дані вивчення антибіотико-чутливості мікроорганізмів отримали за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення WHONET 5.6.

Під час роботи проаналізували результати бактеріологічних досліджень 664 зразків клінічного матеріалу (176 зразків крові, 437 зразків ексудатів ран, 51 зразок пунктату синовіальної рідини) від хворих, які перебували на лікуванні в ОТВ КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР (2017–2020 рр.). Частоту виявлення збудників визначали у відсотках (%) від загальної кількості виділених мікроорганізмів.

## Результати

Системний аналіз даних дав змогу отримати об'єктивну картину етіологічної структури збудників, їхню поширеність і чутливість до антибактеріальних препаратів. Так, під час досліджень клінічного матеріалу виділили й вивчили біологічні властивості 506 штамів мікроорганізмів. Аналіз мікробного пейзажу показав: 46,4 % ізолятів становили грамнегативні мікроорганізми (представники родини ентеробактерій – 21,4 %, неферментуючі грамнегативні бактерії (НГНБ) – 25,0 %). Загальна кількість грамположитивних мікроорганізмів становила 53,6 %: 30,2 % збудників належали до родини стафілококів, 13,3 % – ентерококів, 5,9 % – коринебактерій, 2,8 % – стрептококів, 1,4 % культур – до родин пептококів, клостридій і бацил. Видовий склад збудників ГСІ представлений 35 видами бактерій, що належали до 18 родів мікроорганізмів (табл. 1).

Відзначимо, що основний мікробний пейзаж щороку залишався якісно сталим, без вагомих кількісних змін основних представників. Лідери серед етіологічних чинників ГСІ – представники групи ESKAPE: *E. coli* (3,56 %, 18 штамів), *S. aureus* (18,38 %, 93 штамів), *K. pneumoniae* (7,71 %, 39 штамів), *A. baumannii* (12,65 %, 64 штамів), *E. faecalis* (12,45 %, 63 штамів), *P. aeruginosa* (9,09 %, 46 штамів). Крім золотистого стафілокока важливе значення в етіології запальних процесів мали епідермальний стафілокок (*S. epidermidis*, 55 штамів), питома вага якого становила 10,87 %, *Proteus mirabilis* (2,4 %, 12 штамів) і *Corynebacterium amycolatum* (2,6 %, 13 штамів). Частота визначення *E. faecium*, що також належить до групи ESKAPE, незначна, становила 0,4 % (2 ізоляти).

Привертає увагу різноманіття мікробного пейзажу ентеробактерій, що представлені 14 видами мікроор-

**Таблиця 1.** Видова структура виділених збудників гнійно-септичних інфекцій ортопедо-травматологічного відділення КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР, %

Грамположитивні мікроорганізми	Кількість		Грамнегативні мікроорганізми	Кількість	
	Абс.	%		Абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	93	18,38	<i>Escherichia coli</i>	18	3,56
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	55	10,87	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	39	7,71
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	0,99	<i>Enterobacter sakazakii</i>	8	1,58
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	0,99	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0,40
<i>Streptococcus mitis</i>	9	1,78	<i>Enterobacter agglomerans</i>	7	1,38
<i>Enterococcus faecalis</i>	63	12,45	<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	0,59
<i>Enterococcus faecium</i>	2	0,40	<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,20
<i>Enterococcus durans</i>	2	0,40	<i>Serratia marcescens</i>	2	0,40
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	9	1,78	<i>Serratia liquefaciens</i>	4	0,79
<i>Corynebact. minutissimum</i>	8	1,58	<i>Serratia rubidacae</i>	1	0,20
<i>Corynebact. amycolatum</i>	13	2,57	<i>Proteus mirabilis</i>	12	2,37
<i>Bacillus subtilis</i>	1	0,20	<i>Proteus vulgaris</i>	5	0,99
<i>Bacillus cereus</i>	2	0,40	<i>Morganella morganii</i>	5	0,99
<i>Clostridium histolyticum</i>	2	0,40	<i>Providencia alcalifaciens</i>	1	0,20
<i>Peptostreptococcus</i>	2	0,40	<i>Acinetobacter baumannii</i>	64	12,65
			<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	0,40
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46	9,09
			<i>Pseudomonas putida</i>	7	1,38
			<i>Pseudomonas cepacia</i>	6	1,19
			<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	0,40

ганізмів, які належать до 8 різних родів (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*). Група НГНБ представлена трьома основними родами: *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, – але кількість виділених *Alcaligenes faecalis* у загальній структурі збудників мінімальна (0,4 %).

Усе більшого значення в етіології запальних станів набувають коринебактерії – крім *Corynebacterium amycolatum* важливу роль у виникненні запальних станів відігравали *C. minutissimum* і *C. jeikeium*. Випадки виділення культур пептострептококів, бацил і клостридій були поодинокими, їхня загальна кількість – 1,4 %.

Проаналізували результати вивчення чутливості основних збудників, що належать до вкрай пріоритетної, за оцінками ВООЗ, групи бактерій, які становлять особливо серйозну небезпеку для пацієнтів лікарень, лікувально-реабілітаційних центрів [2]. Так, усі виділені в ОТВ ентерококи були чутливими до ванкомицину та лінезоліду, 75 % штамів зберігали чутливість до ампіциліну, тільки 30 % – до імепенему та левофлоксацину. Культури *S. aureus* мали стовідсоткову чутливість до лінезоліду. Поряд із цим 100 % ізолятів були резистентними до імепенему, 74 % – левофлоксацину, 32 % – кліндаміцину, 48 % – до еритроміцину.

У зв'язку зі змінами, які внесені в рекомендації EUCAST, із 2019 р. змінився перелік антибіотиків, що використовують у дослідженнях зі стафілококами. Так, штам золотистого стафілокока, виділений у 2019 р., характеризувався 100 % чутливістю до тігецикліну та нетилміцину, 75 % – до амікацину, 36 % ізолятів – до гентаміцину, 33 % – до тобраміцину. Крім того, 67 % культур виявили стійкість до ципрофлоксацину, 50 % – до норфлоксацину, 60 % – до цефокситину.

Викликає занепокоєння резистентність неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів, як-от ацинетобактерів і псевдомонад. Виявлено, що 80 % культур *A. baumannii*, виділених в ОТВ, не чутливі до

іміпенему, 73 % – до меропенему. Стійкість до гентаміцину визначена у 98 % штамів, до амікацину – у 94 %. Левофлоксацин був активним тільки до 4 % ізолятів. Культури *A. baumannii*, виділені у 2019 р., резистентні у 38 % випадків до нетилміцину, 50 % – до тобраміцину. Нині єдиним антибіотиком, що зберігає 100 % ефективність щодо *A. baumannii*, є тігециклін.

Усі штами *P. aeruginosa* характеризувалися резистентністю до тикарциліну/клавуланату, цефепіму, хлорамфеніколу, 71 % штамів мали стійкість до піперациліну/тазобактаму. Левофлоксацин діяв тільки на 11 % псевдомонад. Чутливими до гентаміцину виявилися 46 % ізолятів, до амікацину – 59 %. *P. aeruginosa*, виділені у 2019 р., були резистентні до карбапенемів (іміпенем, меропенем), азтреонаму, цiproфлораксацину.

*E. coli* та *K. pneumoniae* – представники родини ентеробактерій, що характеризувались майже однаковим профілем резистентності. Всі культури були резистентні до ампіциліну, тикарциліну/клавуланату, азтреонаму та цефалоспоринов (цефтріаксону, цефепіму). Питома вага клебсіел та ешерихій, чутливих до піперациліну/тазобактаму, карбапенемів (іміпенем, меропенем), левофлоксацину, гентаміцину, амікацину і хлорамфеніколу, – 37–65 %.

## Обговорення

Головне питання, яке ставить клініцист бактеріологу: чим лікувати хворого в умовах стрімкого поширення антибіотикорезистентності? Тому мікробіологічний моніторинг у комплексі з впровадженими у практичну діяльність стандартами бактеріологічних досліджень дає змогу отримувати вірогідну картину про циркуляцію основних збудників ГСІ в лікарняних закладах хірургічного профілю, зокрема в ортопедо-травматологічних відділеннях.

За даними фахової літератури, *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *E. faecium* – основні збудники запальних патологій у хворих ОТВ [3]. Але під час власних досліджень визначили, що крім відомих представників ESKAPE важливу роль у виникненні ГСІ пацієнтів ОТВ КНП «МЛЕ та ШМД» відігравали *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *C. amycolatum*.

Аналізуючи опубліковані результати досліджень, визначили: відсоток виявлення епідермального стафілокока в пацієнтів ОТВ коливається від 5–7 % до 22,5 %, протею – від 2,6 % до 9,0 % [4–7]. Важливо, що ці мікроорганізми є представниками нормальної мікрофлори тіла людини, тому найчастіше зумовлене ними запалення має характер ендогенної інфекції. Розвиток таких станів – низка взаємопов'язаних процесів, що супроводжуються зниженням захисних властивостей імунної системи організму людини, порушенням бар'єрної функції шкірних покривів або кишківника, здатністю мікроорганізмів до транспортації зі звичайних біотопів у кров і різні органи з наступним розвитком гострих або запальних інфекційних процесів різних органів людини, зокрема кістково-суглобового апарату [7,8]. За даними наукової літератури, недифтерійні коринебактерії, як-от *C. amycolatum*, є вкрай рідкісними етіологічними чинниками гнійно-запальних інфекційних станів у пацієнтів ОТВ. Але доведена беззаперечна роль цих мікроорганізмів у розвитку остеомієлітів у дітей [9,10].

Недифтерійні коринебактерії – представники нормальної мікрофлори шкіри та слизових оболонок людини. Їх вважають умовно-патогенними мікроорганізмами, які можуть спричинити розвиток запальних реакцій у разі зниження захисних сил організму. Найчастіше їх виділяють із венозних катетерів, при септичних артритях, запальних процесах сечостатевої системи, септицеміях, ендокардитах, менінгітах, інфекціях сечовидних шляхів [11].

Нині увага наукової спільноти зосереджена на вивченні біологічних властивостей найбільш значущих збудників ГСІ, тому, на жаль, публікації, присвячені характеристикам і ролі недифтерійних коринебактерій у виникненні запальних станів в ортопедичній практиці, поодинокі та не розкривають повною мірою цю проблему. Також майже не вивчена роль пептострептококів і бацил (*B. subtilis*, *B. cereus*) у виникненні запалення у хворих з ортопедичними, травматологічними проблемами. Відсутність детальних досліджень рідкісних збудників надалі може становити біологічну небезпеку для стаціонарів хірургічного профілю, зокрема ОТВ. Адже відомо, що мікробний пейзаж постійно змінюється, на зміну найбільш вивченим збудникам обов'язково приходять нові, мало відомі та майже не вивчені. Крім того, такі патогени будуть мати великий спектр генів резистентності завдяки можливостям обміну генетичною інформацією та здатністю пристосовуватися до змін умов середовища існування. Особливу небезпеку являтиме саме пацієнт як потенціальний носій цих патогенних мікроорганізмів.

Досліджуючи антибіотикочутливість виділених збудників, встановили: препарати вибору для лікування інфекцій, що викликані ентерококами, – ванкоміцин і лінезолід, золотистим стафілококом – ванкоміцин, лінезолід, тігециклін і нетилміцин. За даними попередніх досліджень, частка ванкоміцин-резистентних ентерококів у різних стаціонарах хірургічного профілю, зокрема ОТВ, коливається від поодиноких випадків до 35,2 % [5,12]. На підставі цього можна з обережністю вважати ванкоміцин «антибіотиком стратегічного запасу» для лікування ГСІ ентерокової етіології, а самі ентерококи необхідно класифікувати як складні для лікування (Difficult-To-Treat) збудники [13]. Також в останні десятиріччя спостерігають зростання кількості ванкоміцин-резистентних стафілококів (VRSA). Якщо наприкінці 1990-х років цей антибіотик вважали препаратом вибору для лікування запальних станів, що викликані стафілококами, зокрема резистентними до метициліну, то сьогодні випадки виявлення VRSA не поодинокі, їх реєструють у США, Ірані, Єгипті [14].

Цікавим є факт зміни чутливості *A. baumannii* до антибіотиків. За результатами багатоцентрових досліджень (виконані на території України) ізолятів *A. baumannii*, виділених від хворих, які перебували на лікуванні у стаціонарах хірургічного профілю (2011–2015 рр.), до 2013 р. 71,4 % штамів характеризувались чутливістю до амікацину, а в 2015 р. – тільки 32,0 %. В ОТВ нашої клініки кількість чутливих до амікацину ацинетобактерів не перевищує 6 %. Кількість нечутливих до іміпенему штамів, що циркулювали в хірургічних стаціонарах у 2014–2015 рр., не перевищувала 6 %. А в період, який аналізували, в ОТВ виявили 80 % штамів, стійких до дії іміпенему [15].

Визначили, що тігециклін – єдиний антибіотик, який зберігає 100 % ефективність щодо *A. baumannii*. Але згідно з даними EUCAST (Version 11.0, 2021), нині немає переконливих даних щодо ефективності монотерапії ацинетобактерної інфекції цим антибіотиком. Відомо, що найефективнішими для лікування в цих випадках є комбінації: тігециклін + аміноглікозид, тігециклін + колістин, тігециклін + рифампіцин [16]. На жаль, клінічні бактеріологічні лабораторії не мають достовірної методики, яка дала б змогу в лабораторних умовах вивчати синергізм дії цих препаратів, а отже корегувати терапію.

Аналогічні зміни резистентності до антибіотиків виявлені у штамів *P. aeruginosa*. Так, культури 2011–2015 рр. тільки у 35,6 % випадків мали стійкість до аміноглікозидів. Сьогодні, за результатами власних досліджень, кількість псевдомонад, що стійкі штамів до гентаміцину, становить 54 %, до амікацину – 41 %. Резистентність до карбапенемів варіювала від 14,1 % (2011 р.) до 23,6 % (2015 р.). Виділені нами у 2019 р. *P. aeruginosa* від хворих ОТВ були 100 % резистентні до іміпенему та меропенему [17].

Результати вивчення антибіотикочутливості *E. coli* та *K. pneumoniae* корелюють із даними інших досліджень. Більшість культур, що виділені у стаціонарах хірургічного профілю, резистентні до ампіциліну, 58 % штамів мають стійкість до іміпенему та меропенему, 36 % – до гентаміцину, 55 % – до амікацину [18]. Отже, емпіричне призначення певного антибактеріального препарату в кожному випадку ГСІ, спричиненого ешерихіями або клебсієлами, має бути індивідуальним, при цьому треба враховувати поточні результати мікробіологічного моніторингу.

Особливої уваги заслуговують питання, що стосуються антибіотикопрофілактики при відкритому переломі кістки, а також антибактеріальної терапії в разі виникнення ускладнення – глибокої інфекції місця перелому після операції. Вибір антибіотика в таких ситуаціях повинен відповідати багатьом критеріям, основними з них є висока бактеріцидна ефективність і проникність препарату в кістковій тканині, а також мінімальна токсична дія. Те, що різні типи відкритих переломів часто супроводжуються бактеріальним забрудненням рани мікрофлорою зовнішнього середовища та мікроорганізмами власного мікробіому пацієнта, зумовлює необхідність ретельного підходу до призначення антибіотика для запобігання розвитку ГСІ.

Використання протягом багатьох років рекомендованих при відкритих переломах і ранах м'яких тканин комбінацій цефалоспоринів I–II генерації з метронідазолом (або захищених пеніцилінів чи кліндаміцину з аміноглікозидом) нині не можна вважати уніфікованою профілактикою, зважаючи на стрімкий розвиток антибіотикорезистентності збудників ГСІ, можливого бактеріоносійства пацієнтом мікроорганізмів, нечутливих до β-лактамних антибіотиків, збільшення ролі в розвитку запальних станів грамнегативної мікрофлори порівняно з грампозитивною. Нині найчастіше використовують комбінації аміноглікозидів і цефалоспоринів, наприклад, гентаміцину з цефазоліном, що завдяки синергічній дії забезпечують посилення хімотерапевтичного ефекту, але в сучасній рутинній бактеріологічній практиці вивчення синергізму антибіотиків не здійснюють, тому

дані, котрі могли б зорієнтувати лікаря на вибір певної комбінації антибіотиків, майже відсутні. Втім за результатами сучасних досліджень іноземних науковців, при відкритих переломах, зокрема III ступеня з найвищим бактеріальним зараженням, ефективність збільшується в разі призначення хворим ванкомицину з цефепімом замість комбінації цефазоліну з аміноглікозидом [19].

Емпіричне лікування післяопераційного ускладнення, як-от глибокої інфекції місця перелому, найчастіше обмежене призначенням цефалоспоринів III–IV покоління, фторхінолонів, глікопептидів, кліндаміцину або комбінацій антибіотиків [20]. З огляду на результати наших досліджень, найбільш результативними для антибіотикопрофілактики та терапії стафілококових інфекцій можна вважати лінезолід, ентерококових інфекцій – ванкомицин і лінезолід; ГСІ, зумовлених ентеробактеріями та псевдомонадами, – піперацилін/тазобактам, ацинетобактеріями – тігециклін. Але коли необхідне корегування антибіотиколікування, треба брати до уваги те, який саме антибіотик отримував хворий на початку лікування, які препарати використовували локально, наприклад, у спейсері.

У багатьох випадках антибіотикотерапія в ортопедо-травматологічних відділеннях лікувально-профілактичних закладів спирається на результати моніторингу антибіотикочутливості збудників ГСІ, що циркулюють в умовах стаціонара, а корекцію терапії здійснюють через тривалий час (від 3 до 5 днів). Це пов'язано з методикою рутинного бактеріологічного дослідження. У зв'язку з цим відзначимо, що сучасний етап розвитку мікробіологічної діагностики дає змогу розв'язати чимало проблем, пов'язаних із розвитком ГСІ, що спричинені антибіотикорезистентними штамми, а результати досліджень надають можливість лікарю заздалегідь визначити перелік необхідних антибіотиків. Один із шляхів – передопераційне виявлення бактеріоносіїв грамнегативних мікроорганізмів, що продукують β-лактамази, ентерококів, резистентних до ванкомицину, метицилінрезистентних стафілококів. Таке раннє виявлення носіїв – ефективна профілактика розвитку гнійно-запальних станів у хворих, що дає змогу призначати в післяопераційному періоді прицільну, а не емпіричну антибактеріальну терапію [21]. Новітні технології та реагенти, як-от спеціальні живильні середовища для виділення продуцентів лактамаз, автоматичний бактеріологічний аналізатор, який дає змогу визначити вид збудника та його чутливість до антибіотиків, зменшивши у такий спосіб тривалість дослідження до 24–26 годин, або ПЛР-метод, спрямований на виявлення генів резистентності впродовж кількох годин, є інструментами успішної боротьби зі збудниками ГСІ. Проте вони зумовлюють необхідність істотних змін у методологічних підходах до вивчення антибіотикорезистентності.

## Висновки

1. У структурі збудників гнійно-септичних інфекцій ортопедо-травматологічного відділення КНП «МЛЕ та ШМД» м. Запоріжжя важливу роль відіграють мікроорганізми групи ESKAPE: *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, – а також *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *C. amycolatum*.

2. Препаратом вибору для антибактеріального лікування ГСІ є ванкоміцин і лінезолід, а при інфекціях, що зумовлені золотистим стафілококом, – ванкоміцин, лінезолід, тігекілін і нетилміцин.

3. Зважаючи на постійний процес зміни резистентності збудників ГСІ, вкрай необхідний постійний моніторинг антибіотикочутливості мікроорганізмів, що циркулюють в умовах ОТВ, а також зміни методологічних підходів до визначення антибіотикорезистентності.

**Перспективи подальших досліджень.** Здійснення мікробіологічного моніторингу у стаціонарах ортопедо-травматологічного профілю сприятиме розробленню ефективних алгоритмів профілактики та лікування гнійно-запальних і септичних процесів, що можуть виникати у хворих під час лікування.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.01.2021

Після доопрацювання / Revised: 22.02.2021

Прийнято до друку / Accepted: 11.03.2021

#### Відомості про авторів:

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9791-5818](https://orcid.org/0000-0002-9791-5818)

Кирик Д. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8521-3782](https://orcid.org/0000-0001-8521-3782)

Юрчук І. Є., бактеріолог другої кваліфікаційної категорії, КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна.

#### Information about authors:

Polishchuck N. M., MD, PhD, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kyryk D. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Epidemiology and Infection Control, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Yurchuk I. Ye., MD, Bacteriologist of the second qualification category, MNE "City Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine", Zaporizhzhia, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Полищук Н. Н., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кирик Д. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю, Національний університет здравоохорони України імені П. Л. Шупика, Україна.

Юрчук І. Є., бактеріолог другої кваліфікаційної категорії, КНП «Городская больница экстренной и скорой медицинской помощи» ЗГС, г. Запорожье, Украина.

#### Список літератури

- Shanmuga Vadivoo N., Usha B. ESKAPE pathogens: Trends in antibiotic resistance pattern. *MedPulse International Journal of Microbiology*. 2018. Vol. 7. Issue 3. P. 26-32.
- WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. *World Health Organization*. 27 February 2017. URL : <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Возбудители остеомиелита длинных костей и их резистентность / П. П. Терехова и др. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костюченка*. 2016. Т. 3. № 2. С. 24-30. <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30>
- Семак М. В. Проблемы лечения хронического послеоперационного остеомиелита конечностей в условиях гнойносептического отделения многопрофильного стационара и пути их решения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Санкт-Петербург, 2014. 24 с. URL : <http://medical-diss.com/doireader/585763/a/#?page=1>
- Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С. А. Божкова и др. *Травматология и ортопедия России*. 2018. Т. 24. № 4. С. 20-31. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31>
- Subacute Acetabular Osteomyelitis Caused by *Proteus Mirabilis*. A Case Study / S. Sllamniku, L. Raka, E. Q. Haxhija, A. Murtezani. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacija*. 2017. Vol. 19. Issue 3. P. 297-300. <https://doi.org/10.5604/15093492.1241409>
- Thorpe M. A., Buckwalter J. A. Hematogenous *Proteus Mirabilis* Osteomyelitis. *Orthopedics*. 1983. Vol. 6. Issue 7. P. 865-867. <https://doi.org/10.3928/0147-7447-19830701-09>
- Нуралиев Н. А., Суванов К. Ж. Феномен бактериальной транслокации – микробиологические аспекты. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Т. 1. № 2. С. 41-46.
- Corynebacterium* Species Rarely Cause Orthopedic Infections / F. Kalt et al. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018. Vol. 56. Issue 12. P. e01200-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01200-18>
- Subacute Osteomyelitis of the Fibula due to *Corynebacterium striatum* in an Immunocompetent Child. A Case Report / S. Bayram, F. Bilgili, F. B. Anarat, E. Saka. *JBJS Case Connector*. 2019. Vol. 9. Issue 2. P. e0220. <https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.18.00220>
- Corynebacterium amycolatum*: An Unexpected Pathogen in the Ear / M. Sengupta, P. Naina, V. Balaji, S. Anandan. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015. Vol. 9. Issue 12. P. DD01-DD3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15134.7002>
- Эпидемиология ванкомицин-резистентных энтерококков в отделениях различного профиля / А. В. Любимова и др. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016. Т. 15. № 4. С. 48-52. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-48-52>
- Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Т. Винклер и др. *Травматология и ортопедия России*. 2016. № 1. С. 33-45. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45>
- Molecular characterization of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples: A three year study in Tehran, Iran / M. Shekarabi et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 8. P. e0183607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183607>
- Салманов А. Г. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Acinetobacter* spp. в хирургических стационарах Украины: результаты многоцентрового исследования (2009 – 2015 гг.). *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017. № 1. С. 70-82. <https://doi.org/10.31405/ijap.1-1.17.05>
- Салманов А. Г., Вернер О. М., Спелова Л. Ф. Епидемиологія та антимікробна резистентність *Acinetobacter*. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018. Т. 4-5. № 4. С. 46-59. <https://doi.org/10.31405/ijap.4-5.18.05>
- Салманов А. Г., Вернер О. М. Антибиотикорезистентність нозокоміальних штамів *Pseudomonas aeruginosa* в хірургічних стаціонарах України: результати багатоцентрового дослідження (2011 – 2015 рр.). *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017. № 1. С. 49-63. <https://doi.org/10.31405/ijap.1-1.17.03>
- Чутливість до антибактеріальних препаратів та фенотипове визначення факторів резистентності у мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* – збудників ранових інфекцій / В. Поточилова, К. Руднева, О. Покас, Г. Вишнякова. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 3. С. 208-213. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-208-213>
- Vancomycin and Cefepime Antibiotic Prophylaxis for Open Fractures Reduces the Infection Rates in Grade III Open Fractures Compared to Cefazolin and Gentamicin, Avoids Potential Nephrotoxicity, and Does Not Result in Antibiotic Resistance with MRSA / B. Maxson, R. Serrano-Riera, M. Bender, H. C. Sagi. *Orthopaedic Trauma Association Infection & General Interest II* : Orthopaedic Trauma Association's 31st Annual Meeting. Rosemont, 2015. P. 296. URL : <https://ota.org/education/meetings-and-courses/abstracts/vancomycin-and-cefepime-antibiotic-prophylaxis-open>
- Грицай М. П., Колов Г. Б., Цюкало В. М. Інфекційні ускладнення після накісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу. *Здоров'я України*. 2016. № 3 (Хірургія. Ортопедія. Травматологія). С. 36-38. URL : [https://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/11/Book\\_hirurg3-optimiz.pdf](https://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/11/Book_hirurg3-optimiz.pdf)

[21] Біологічні властивості основних збудників гнійно-запальних захворювань у хірургічних хворих Запорізької лікарні швидкої допомоги / Н. М. Попішук та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13. № 2. С. 271-277. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207203>

## References

- [1] Shanmuga Vadivoo, N., & Usha, B. (2018). ESKAPE pathogens: Trends in antibiotic resistance pattern. *MedPulse International Journal of Microbiology*, 7(3), 26-32.
- [2] World Health Organization. (2017, February 27). *WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed*. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- [3] Terekhova, R. P., Mitish, V. A., Paskhalova, Yu. S., Skladan, G. E., Prudnikova, S. A., & Blatun, L. A. (2016). Vozbuditeli osteomyelita dinnykh kostei i ikh rezistentnost' [Osteomyelitis agents of the long bones and their resistance]. *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal imeni prof. B. M. Kostyuchenka*, 3(2), 24-30. <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30> [in Russian].
- [4] Semak, M. V. (2014). *Problemy lecheniya khronicheskogo posleoperatsionnogo osteomyelita konechnosti v usloviyakh gnoinosepticheskogo otdeleniya mnogoprofil'nogo statsionara i puti ikh resheniya*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Problems of treatment of chronic post-operative osteomyelitis of the extremities in the conditions of purulent septic department of a multidisciplinary hospital and ways to solve them]. (Extended abstract of candidate's thesis). Sankt-Petersburg. <http://medical-diss.com/docreader/585763/#?page=1> [in Russian].
- [5] Bozhkova, S. A., Kasimova, A. R., Tikhilov, R. M., Polyakova, E. M., Rukina, A. N., Shabanova, V. V., & Liventsov, V. N. (2018). Neblagopriyatnye tendentsii v etiologii ortopedicheskoi infektsii: rezul'taty 6-letnego monitoringa struktury i rezistentnosti vedushchikh vozбудitelei [Adverse Trends in the Etiology of Orthopedic Infection: Results of 6-Year Monitoring of the Structure and Resistance of Leading Pathogens]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 24(4), 20-31. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31> [in Russian].
- [6] Slamniku, S., Raka, L., Haxhija, E. Q., & Murtezani, A. (2017). Subacute Acetabular Osteomyelitis Caused by *Proteus Mirabilis*. A Case Study. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, 19(3), 297-300. <https://doi.org/10.5604/15093492.1241409>
- [7] Thorpe, M. A., & Buckwalter, J. A. (1983). Hematogenous *Proteus Mirabilis* Osteomyelitis. *Orthopedics*, 6(7), 865-867. <https://doi.org/10.3928/0147-7447-19830701-09>
- [8] Nurallyev, N. A., & Suvonov, K. Z. (2015). Fenomen bakterial'noi translokatsii – mikrobiologicheskie aspekty [Microbiological Aspects of Bacterial Translocation Phenomenon: Review]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 1(2), 41-46. [in Russian].
- [9] Kalt, F., Schulthess, B., Sidler, F., Herren, S., Fucentese, S. F., Zingg, P. O., Berli, M., Zinkernagel, A. S., Zbinden, R., & Achermann, Y. (2018). *Corynebacterium* Species Rarely Cause Orthopedic Infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(12), Article e01200-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01200-18>
- [10] Bayram, S., Bilgili, F., Anarat, F. B., & Saka, E. (2019). Subacute Osteomyelitis of the Fibula due to *Corynebacterium striatum* in an Immunocompetent Child. A Case Report. *JBJS Case Connector*, 9(2), Article e0220. <https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.18.00220>
- [11] Sengupta, M., Naina, P., Balaji, V., & Anandan, S. (2015). *Corynebacterium amycolatum*: An Unexpected Pathogen in the Ear. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(12), DD01-DD3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15134.7002>
- [12] Liubimova, A. V., Shalyapina, N. A., Kolodzhieva, V. V., Riachovskich, S. A., Dmitrieva, O. V., Brodina, T. V., & Shishmakov, A. A. (2016). Epidemiologiya vankomitsin-rezistentnykh enterokokkov v otdeleniyakh razlichnogo profilya [Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci in Various Medical Wards]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*, 15(4), 48-52. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-48-52> [in Russian].
- [13] Winkler, T., Trampuz, A., Renz, N., Perka, C., & Bozhkova, S. A. (2016). Klassifikatsiya i algoritm diagnostiki i lecheniya periproteznoi infektsii tazobedrennogo sustava [Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip periprosthetic infection]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 1(1), 33-45. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45> [in Russian].
- [14] Shekarabi, M., Hajikhani, B., Chirani, A. S., Fazeli, M., & Goudarzi, M. (2017). Molecular characterization of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples: A three year study in Tehran, Iran. *PLOS ONE*, 12(8), Article e0183607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183607>
- [15] Salmanov, A. G. (2017). Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Acinetobacter* spp. v khirurgicheskikh statsionarakh Ukrainy: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya (2009 – 2015 gg.) [Antimicrobial resistance of nosocomial strains of *Acinetobacter* spp. in surgical departments in Ukraine: results of prospective multicenter study (2009 – 2015)]. *International journal of antibiotics and probiotics*, (1), 70-82. <https://doi.org/10.31405/ijap.1-1.17.05> [in Russian].
- [16] Salmanov, A. G., Verner, O. M., & Slepova, L. F. (2018). Epidemiologiya ta antimikrobna rezystentnist *Acinetobacter* [Epidemiology and antimicrobial resistance of *Acinetobacter*]. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*, 4-5(4), 46-59. <https://doi.org/10.31405/ijap.4-5.18.05> [in Ukrainian].
- [17] Salmanov, A. G., & Verner, O. M. (2017). Antybiotyko-rezistentnist nozokomialnykh shtamiv *Pseudomonas aeruginosa* v khirurgichnykh statsionarakh Ukrainy: rezul'taty bahatotsentrovoho doslidzhennia (2011 – 2015 rr.) [Antibiotic resistance nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in Ukrainian surgical department: results of prospective multicenter study (2011 – 2015)]. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*, (1), 49-63. <https://doi.org/10.31405/ijap.1-1.17.03> [in Ukrainian].
- [18] Potochilova, V., Rudneva, K., Pokas, O., & Vishnyakova, G. (2020). Chutlyvist do antybakterialnykh preparativ ta fenotypove vyznachennia faktoriv rezystentnosti u mikroorganizmiv rodu Enterobacteriaceae – zbudnykiv ranovykh infektsii [Sensitivity to antibacterial drugs and phenotypic determination of resistance factors in microorganisms of the Enterobacteriaceae family – pathogens of wound infections]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, (3), 208-213. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-208-213> [in Ukrainian].
- [19] Maxson, B., Serrano-Riera, R., Bender, M., & Sagi, C. (2015). Vancomycin and Cefepime Antibiotic Prophylaxis for Open Fractures Reduces the Infection Rates in Grade III Open Fractures Compared to Cefazolin and Gentamicin, Avoids Potential Nephrotoxicity, and Does Not Result in Antibiotic Resistance with MRSA. *Orthopaedic Trauma Association Infection & General Interest II: Orthopaedic Trauma Association's 31st Annual Meeting* (p. 296). Rosemont. <https://ota.org/education/meetings-and-courses/abstracts/vancomycin-and-cefepime-antibiotic-prophylaxis-open>
- [20] Hrytsai, M. P., Kolov, H. B., & Tsokalo, V. M. (2016). Infektsiini uskladnennia pislia nakistkovoho ta vnutrishnokistkovoho osteosyntezy [Infectious complications after external fixation and internal fixation]. *Zdorovia Ukrainy*, (3. Khirurgiia. Ortopediia. Travmatologiya), 36-38. [https://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/11/Book\\_hirurg3-op-timiz.pdf](https://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/11/Book_hirurg3-op-timiz.pdf) [in Ukrainian].
- [21] Polishchuk, N. M., Kyryk, D. L., Yurchuk, I. Ye., Filippova, O. M., Lishchenko, T. M., & Yehorova, S. V. (2020). Biologichni vlastyvyosti osnovnykh zbudnykiv hniino-zapalnykh zakhvoriuvan u khirurgichnykh khvorykh Zaporizkoi likarni shvydkoi dopomohy [Biological properties of the major causes factors of purulently inflammatory diseases of surgical patients in Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(2), 271-277. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207203> [in Ukrainian].