

МОНИТОРИНГ РЕЗИСТЕНТНОСТИ АНАЭРОБНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ



С. Д. Федянин, В. К. Окулич, Е. Л. Локтева

Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Введение. Проблема лечения анаэробных инфекций в хирургии продолжает оставаться актуальной.

Цель исследования. Разработать протокол эмпирической антибиотикотерапии анаэробной инфекции у пациентов с хирургическими инфекциями кожи и мягких тканей.

Материал и методы. Обследован 191 пациент. Идентификация и оценка чувствительности возбудителей производилась на анализаторе ATB Expression. Кроме того, применялись разработанные нами тест-системы ИД-АНА и АБ-АН.

Результаты. В структуре анаэробов лидирующие позиции продолжают занимать бактероиды, пептококки, пептострептококки.

Изменений в резистентности анаэробов к большинству антибиотиков не выявлено. Отмечается рост устойчивости пептококков и пептострептококков к клиндамицину. Высокую активность сохраняют метронидазол, имипенем, меропенем.

Выводы. При подозрении на анаэробную инфекцию рекомендовано назначать метронидазол, в качестве препаратов резерва – имипенем и меропенем.

Ключевые слова: хирургическая инфекция, анаэробы, антибиотики

Для цитирования: Федянин, С. Д. Мониторинг резистентности анаэробных возбудителей у пациентов с хирургическими инфекциями кожи и мягких тканей / С. Д. Федянин, В. К. Окулич, Е. Л. Локтева // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 2. С. 166-169. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-166-169>.

Введение

За последние десятилетия значительно возрос интерес к роли анаэробных возбудителей в этиологической структуре хирургических инфекций кожи и мягких тканей (ХИКМТ). Инфекционные процессы, в развитии которых играет роль анаэробная микробиота, весьма распространены. Удельный вес анаэробных неклостридиальных микробов как этиологических факторов ХИКМТ может составлять более 90%. Частота их выделения существенно варьирует [1, 2].

По данным литературы, в развитии ХИКМТ среди анаэробной микрофлоры преобладают бактероиды. В качестве этиологических агентов высокий удельный вес занимают фузобактерии, пептококки, пептострептококки, превотеллы. Данные микроорганизмы – условно-патогенные, колонизируют ротовую полость, дыхательный и желудочно-кишечный тракт, женские половые пути [3, 4].

В настоящее время инфекции в хирургии в основном полимикробные – смешанные аэробно-анаэробные. Так, более 50% абсцессов и флегмон, травм мягких тканей и их некроза протекают с участием аэробно-анаэробной микрофлоры. Примерно в 80% случаев в состав ассоциаций с облигатными анаэробами входят стафилококки. В монокультуре анаэробы выделяются примерно в 30% случаев [5, 6, 7].

Анаэробы характеризуются некоторыми особенностями устойчивости к антибиотикам. Прежде всего они обладают резистентностью к часто используемым фторированным хинолонам (ципрофлоксацин, пефлоксацин), антибиотикам группы аминогликозидов. Отмечаются значи-

тельные колебания устойчивости к бета-лактамам лекарственным средствам. Бактероиды обладают наибольшей резистентностью и могут проявлять множественную устойчивость. На современном этапе эффективны против анаэробных возбудителей метронидазол, хлорамфеникол, карбапенемы, моксифлоксацин, тигециклин. Высокой активностью характеризуются бета-лактамы в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз. Меньшую активность демонстрируют пиперациллин, цефокситин, клиндамицин [8, 9, 10, 11].

На сегодняшний день проведение рутинных исследований на выявление представителей анаэробной микробиоты неоправдано из-за существенных трудностей и высокой стоимости метода. Выполнение данных исследований требует наличия специального оборудования, расходных материалов. При подозрении на анаэробную инфекцию начальный режим антимикробной терапии назначается эмпирически, с применением лекарственных средств, заведомо активных в отношении анаэробов. Анаэробная неклостридиальная инфекция мягких тканей имеет характерную клиническую картину. Это дает возможность постановки диагноза до проведения микробиологических исследований [2, 3, 12].

При неэффективности начального режима терапии и прогрессировании гнойно-воспалительного процесса, а также в случаях, когда назначение эффективного антимикробного лекарственного средства играет основную роль в лечении инфекции, либо его подбор вызывает трудности, возникает необходимость изучения чувстви-

тельности анаэробов. Результаты наблюдения за устойчивостью анаэробных микроорганизмов необходимо использовать для создания протоколов эмпирического применения антибиотиков [2, 12].

Таким образом, проблема антибиотикотерапии анаэробных инфекций весьма актуальна и требует дальнейшей разработки.

Цель исследования – разработать протокол эмпирической антибиотикотерапии анаэробной инфекции на основании результатов мониторинга резистентности анаэробов.

Материал и методы

На базе бактериологической лаборатории УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2006-2007 гг. и в 2019-2020 гг. обследованы 92 и 99 пациентов с ХИКМТ. Пациенты лечились в отделении хирургических инфекций УЗ «Витебская областная клиническая больница». Основные причины образования гнойных ран следующие: острые гнойно-воспалительные заболевания (50,78%), травмы (27,75%), инфекции области хирургического вмешательства (21,47%). Средняя площадь ран у данных пациентов составила $68,24 \pm 5,47$ см².

Анаэробные микроорганизмы транспортировались и культивировались на бульоне Schaedler (Becton Dickinson, США) или с помощью тампонов с транспортной средой Амиеса с углем (HiMedia, Индия). Анаэробные условия создавались в анаэроостате с применением наборов Generbox anaer + indicator (bioMerieux, Франция), Gas Pak Plus (Becton Dickinson, США).

Идентификация производилась на анализаторе АТВ Expression (bioMerieux, Франция) с использованием системы rapid ID 32 А. Кроме того, применялась разработанная нами тест-система ИД-АНА (БелВитунифарм).

Для определения чувствительности использованы стрипы АТВ АНА (bioMerieux, Франция) и разработанная нами тест-система АБ-АН (БелВитунифарм).

В качестве критерия устойчивости штамма к антимикробным лекарственным средствам применялись рекомендации Европейского комитета по определению антимикробной резистентности (EUCAST, 2017).

Расчеты производились с учетом формирования групп микроорганизмов по родам (за исключением бактероидов), учитывая невысокую частоту встречаемости отдельных видов. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Для определения типа распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Результаты выражали в процентах как средний арифметический показатель плюс-минус стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Для сравнения двух независимых групп по качественному признаку использовали двусторонний точный критерий Фишера (Fisher) или χ^2 Пирсона (Pearson). При значениях $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Микробный пейзаж анаэробных микроорганизмов, выделенных у пациентов с ХИКМТ, представлен в таблице 1.

Таблица 1. – Микробный пейзаж анаэробных микроорганизмов, выделенных у пациентов с ХИКМТ

Table 1. – Microbial landscape of anaerobic microorganisms, isolated from patients with skin and soft tissue infections

Микроорганизм	2007 г.		2020 г.	
	n	%	n	%
<i>Bacteroides spp.</i>	28	24,35	27	25,71
<i>Bacteroides fragilis</i>	23	20	23	21,91
<i>Peptococcus spp.</i>	20	17,39	22	20,95
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	20	17,39	18	17,14
<i>Prevotella spp.</i>	12	10,43	8	7,62
<i>Fusobacterium spp.</i>	8	6,96	5	4,76
Другие	4	3,48	2	1,9
Всего	115	100	105	100

Существенных изменений в этиологической структуре анаэробных микроорганизмов за период проведения мониторинга не выявлено.

Динамика резистентности к антибиотикам *B.fragilis*, выделенного у пациентов с ХИКМТ, представлена в таблице 2.

За время проведения мониторинга достоверных изменений в резистентности *B.fragilis* к антибактериальным лекарственным средствам не выявлено. Высокую активность сохраняют метронидазол, имипенем, меропенем.

Динамика резистентности к антибиотикам пептококков и пептострептококков, выделенных у пациентов с ХИКМТ, представлена в таблице 3.

Таблица 2. – Динамика резистентности к антибиотикам *B.fragilis*, выделенного у пациентов с ХИКМТ

Table 2. – The dynamics of antibiotic resistance of *B.fragilis*, isolated from the patients with skin and soft tissue infections

Антибиотик	2007 г., %, n=23	2020 г., %, n=23	p
пенициллин	47,83	52,17	p>0,05
амоксциллин	43,48	52,17	p>0,05
амоксциллин+клавуланат	39,13	34,78	p>0,05
ампициллин+сульбактам	34,78	39,13	p>0,05
цефокситин	26,09	21,73	p>0,05
метронидазол	4,35	13,04	p>0,05
клиндамицин	17,39	39,13	p>0,05
имипенем	0	0	p>0,05
меропенем	0	0	p>0,05

Таблица 3. – Динамика резистентности к антибиотикам пептококков и пептострептококков, выделенных у пациентов с ХИКМТ

Table 3. – The dynamics of antibiotic resistance in peptococci and peptostreptococci, isolated from the patients with skin and soft tissue infections

Антибиотик	2007 г., %, n=40	2020 г., %, n=40	p
пенициллин	47,5	50	p>0,05
амоксциллин	45	47,5	p>0,05
амоксциллин+клавуланат	30	32,5	p>0,05
ампициллин+сульбактам	27,5	30	p>0,05
цефокситин	35	45	p>0,05
метронидазол	2,5	12,5	p>0,05
клиндамицин	7,5	27,5	p=0,019
имипенем	0	0	p>0,05
меропенем	0	0	p>0,05

При проведении мониторинга устойчивости анаэробных кокков установлено, что за время мониторинга отмечен достоверный рост резистентности к клиндамицину. Высокую активность сохраняют метронидазол, имипенем, меропенем.

Анаэробная микробиота входила в состав ассоциаций с факультативными анаэробами в 80% случаев.

На основании данных проведенного мониторинга резистентности разработан протокол применения антибиотиков, активных в отношении анаэробных возбудителей у пациентов с ХИКМТ (табл. 4).

При применении разработанного протокола отмечалось прекращение выделения анаэробных микроорганизмов из ран, купировались системные проявления инфекции (гипертермия, лейко-

Таблица 4. – Протокол применения антибиотиков, активных в отношении анаэробных возбудителей, у пациентов с ХИКМТ

Table 4. – The protocol of using antibiotics, active against anaerobic pathogens in the patients with skin and soft tissue infections

Подозрение на анаэробную инфекцию	Антибиотик выбора	Антибиотик резерва
	метронидазол	имипенем, меропенем
Смешанная аэробно-анаэробная инфекция	имипенем	меропенем+моксифлоксацин или левофлоксацин

цитоз, ускорение СОЭ), наблюдалась положительная динамика раневого процесса (ускорение очищения раны, изменение характера раневого экссудата, исчезновение зловонного, ихорозного запаха).

Выводы

1. В этиологической структуре анаэробных микроорганизмов у пациентов с ХИКМТ на современном этапе лидирующие позиции продолжают занимать бактероиды, пептококки, пептострептококки.

2. За время проведения мониторинга достоверных изменений в резистентности анаэробов к большинству антибактериальных лекарственных средств не выявлено. Отмечается рост устойчивости пептококков и пептострептококков к клиндамицину. Высокую активность в отношении анаэробной микрофлоры сохраняют метронидазол, имипенем, меропенем.

3. При подозрении на анаэробную инфекцию пациентам с ХИКМТ рекомендовано назначать метронидазол, а в качестве препаратов резерва – имипенем и меропенем.

Литература

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей : российские национальные рекомендации / Б. Р. Гельфанд [и др.]. – Москва : МАИ, 2015. – 109 с.
2. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии / А. Н. Косинец, В. А. Косинец, Ю. В. Стручков. – Минск, 2012. – 496 с.
3. Колесов, А. П. Анаэробные инфекции в хирургии / А. П. Колесов, А. В. Столбовой, В. И. Кочеровец. – Ленинград : Медицина, 1989. – 156 с.
4. Brook, I. Microbiology and management of soft tissue and muscle infections / I. Brook // Int. J. Surg. – 2008. – Vol. 6, № 4. – P. 328-338. – doi: 10.1016/j.ijsu.2007.07.001.
5. Obligate anaerobes are abundant in human necrotizing soft tissue infection samples – a metagenomics analysis / H. H. Zhao-Fleming [et al.] // J. Pat. Microb. Immunol. – 2019. – Vol. 127, № 8. – P. 577-587. – doi: 10.1111/apm.12969.
6. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit / M. Peetermans [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2020. – Vol. 26 (1). – P. 8-17. – doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.031.
7. Шильникова, И. И. Оценка чувствительности к антибиотикам анаэробных возбудителей *Bacteroides*, *Prevotella* и *Fusobacterium*, выделенных от онкологических больных / И. И. Шильникова, Н. В. Дмитриева // Сибирский Онкологический Журнал. – 2015. – Т. 1, № 5. – С. 37-43.
8. Сухина, М. А. Антибиотикорезистентность облигатно-анаэробных бактерий, ассоциированных с бактериемией / М. А. Сухина, В. Г. Жуховицкий, Е. П. Селькова // Медицина в Кузбассе. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 48-54.
9. Alauzet, C. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: a review / C. Alauzet, A. Lozniewski, H. Marchandin // Anaerobe. – 2019. – Vol. 55. – P. 40-53. – doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.004.
10. Antimicrobial susceptibility patterns of anaerobic bacterial clinical isolates from 2014 to 2016, including recently named or renamed species / J. H. Byun [et al.] // Ann. Lab. Med. – 2019 – Vol. 39, № 2. – P. 190-199. – doi: 10.3343/alm.2019.39.2.190.
11. Surveillance of antimicrobial resistance in recent clinical isolates of Gram-negative anaerobic bacteria in a Greek University Hospital / S. Maraci [et al.] // Anaerobe. – 2020. – Vol. 62. – Art. 102173. – doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102173.
12. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / С. Ф. Багненко [и др.]; под ред. Б. Р. Гельфанда. – Москва : МИА, 2017. – 408 с.

References

- Gelfand BR, Kubyshekin VA, Kozlov RS, Khachatryan NN, eds. *Hirurgicheskie infekcii kozhi i myagkih tkaney: Rossijskie nacionalnye rekomendacii* [Surgical infections of skin and soft tissues: Russian national guidelines]. Moscow: MAI; 2015. 109 p. (Russian).
- Kosinec AN, Kosinec VA, Struchkov YV. *Infekciya v hirurgii*. Minsk; 2012. 496 p. (Russian).
- Kolesov AP, Stolbovoj AV, Kocherovec VI. *Anaerobnye infekcii v hirurgii* [Anaerobic infections in surgery]. Leningrad: Medicina; 1989. 156 p. (Russian).
- Brook I. Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *Int. J. Surg.* 2008;6(4):328-338. doi: 10.1016/j.ijssu.2007.07.001.
- Zhao-Fleming HH, Wilkinson JE, Larumbe E, Dissanaik S, Rumbaugh K. Obligate anaerobes are abundant in human necrotizing soft tissue infection samples – a metagenomics analysis. *J. Pat. Microbiol. Immunol.* 2019;127(8):577-587. doi: 10.1111/apm.12969.
- Peetermans M, de Prost N, Eckmann C, Norrby-Teglund A, Skrede S, De Waele JJ. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26(1):8-17. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.031.
- Shilnikova II, Dmitrieva NV. Ocenka chuvstvitelnosti k antibiotikam anajerobnyh vozбудitelej Bacteroides, Prevotella i Fusobacterium, vydelennyh ot onkologicheskikh bolnyh [Evaluation of antibiotic susceptibility of anaerobic pathogens bacteroides, prevotella and fusobacterium isolated from cancer patients]. *Sibirskij Onkologicheskij Zhurnal* [Siberian Journal of Oncology]. 2015;1(5):37-43. (Russian).
- Sukhina MA, Zhukhovitsky VG, Selkova EP. Antibiotikorezistentnost obligatno-anaerobnyh bakterij, asociirovannyh s bakteriemiej [Antibiotic resistance obligately anaerobic bacteria associated with bacteremia]. *Medicina v Kuzbasse* [Medicine in Kuzbass]. 2015;14(4):48-54. (Russian).
- Alauzet C, Lozniewski A, Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: a review. *Anaerobe.* 2019;55:40-53. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.004.
- Byun JH, Kim M, Lee Y, Lee K, Chong Y. Antimicrobial susceptibility patterns of anaerobic bacterial clinical isolates from 2014 to 2016, including recently named or renamed species. *Ann. Lab. Med.* 2019;39(2):190-199. doi: 10.3343/alm.2019.39.2.190.
- Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Kasimati A. Surveillance of antimicrobial resistance in recent clinical isolates of Gram-negative anaerobic bacteria in a Greek University Hospital. *Anaerobe.* 2020;62:102173. doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102173.
- Bagenko SF, Bajbarina EN, Beloborodov VB, Belocerkovskij BZ, Belyh AN, Buslaeva GN, Vlasenko AV, Galstjan GM, Gelfand EB; Gelfand BR, ed. *Sepsis: klassifikacija, kliniko-diagnosticheskaja koncepcija i lechenie* [Sepsis: classification, clinical-diagnostic concept and treatment]. Moscow: MIA; 2017. 408 p. (Russian).

MONITORING OF ANAEROBIC PATHOGENS RESISTANCE IN PATIENTS WITH SURGICAL SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS

S. D. Fedzianin, V. K. Okulich, E. L. Lokteva

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Background: The problem of treating anaerobic infections in surgery continues to be relevant.

Aim: To develop a protocol for empirical antibiotic therapy of anaerobic infection in patients with surgical skin and soft tissue infections.

Material and methods: A total of 191 patients were examined. Identification and assessment of pathogens sensitivity was performed on the ATB Expression analyzer. In addition, we used the ID-ANA and AB-AN test systems, developed by us.

Results: In the structure of anaerobes, bacteroids, peptococci and peptostreptococci continue to occupy the leading positions.

No changes in the resistance of anaerobes to most antibiotics were found. There is an increase in the resistance of peptococci and peptostreptococci to clindamycin. Metronidazole, imipenem, meropenem retain high activity.

Conclusions: If anaerobic infection is suspected, it is recommended to prescribe metronidazole, and imipenem and meropenem as reserve drugs.

Keywords: surgical infection, anaerobes, antibiotics

For citation: Fedzianin SD, Okulich VK, Lokteva EL. Monitoring of anaerobic pathogen resistance in the patients with surgical skin and soft tissue infections. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(2): 166-169. <https://doi.org/10.25298/221-8785-2021-19-2-166-169>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Федзянин Сергей Дмитриевич / Fedzianin Siarhei, e-mail: fedyanin-1977@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4771-4724

Окулич Виталий Константинович / Okulich Vitaly, e-mail: vokul@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8226-6405

Локтева Елена Леонидовна / Lokteva Elena, e-mail: e.lok777@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0303-6378

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 09.12.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 18.03.2021