

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ ПАЦИЕНТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ



Р. И. Довнар

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Для проведения адекватной антибактериальной терапии, направленной против патогенной микрофлоры у пациентов с хирургической инфекцией, необходимо учитывать показатели антибиотикорезистентности ведущих этиологических агентов.

Цель работы – изучение спектра и имеющейся динамики изменения антибиотикорезистентности возбудителей гнойных процессов мягких тканей у хирургических пациентов в настоящее время.

Материал и методы. Произведен анализ результатов антибиотикорезистентности высеваемой ведущей микрофлоры у пациентов с гнойными процессами мягких тканей.

Результаты. Выделяемые изоляты золотистого стафилококка от хирургических пациентов характеризуются высокой резистентностью ко всем β -лактамным антибиотикам, комбинированному препарату триметоприм-сульфаметоксазол, макролидам. Устойчивость *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis* как ко всем исследованным β -лактамным антибиотикам, так и фторхинолонам, аминогликозидам, тетрациклинам, нитрофуранам, левомицетину составляет от 37 до 100%. Резистентность *Escherichia coli* по отношению к β -лактамам, фторхинолонам, карбапенемам, аминогликозидам достигает 50–73%. Высокий уровень антибактериальной устойчивости характерен и для других бактерий, наиболее часто высеваемых у пациентов хирургического профиля.

Выводы. Наиболее часто высеваемые от хирургических пациентов штаммы как грамположительной, так и грамотрицательной групп микроорганизмов характеризуются высоким уровнем антибактериальной резистентности, достигающей 100%. В настоящее время нередки случаи полиантибиотикоустойчивости, резистентности даже к антибиотикам резерва. Все это диктует необходимость поиска новых классов веществ, обладающих противомикробным действием, одними из которых могут быть наночастицы металлов.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, множественная лекарственная устойчивость, инфекции мягких тканей, бактерии, хирургическая раневая инфекция.

Для цитирования: Довнар, Р. И. Современные тенденции антибиотикоустойчивости патогенных микроорганизмов пациентов хирургического профиля / Р. И. Довнар // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 2. С. 137–146. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-2-137-146>.

Введение

Появление в клинической практике антибиотиков открыло новую эру в развитии медицины, позволившую существенно снизить заболеваемость и смертность [1]. В то же время частое и необоснованное назначение данных препаратов или применение их в низких дозах способствовало постепенному появлению антибиотикоустойчивых штаммов бактерий. Например, золотистый стафилококк после начала широкого применения пенициллина во время Второй мировой войны был особо чувствительным к данному антибиотику. Однако уже к концу 40-х годов XX столетия после широкого распространения пенициллина в лечебных учреждениях количество высеваемых резистентных штаммов стало превышать число чувствительных. Высокий процент устойчивости стимулировал проведение разработки и внедрения полусинтетических пенициллинов, таких, например, как метициллин. Несмотря на это, к 90-м годам XX века в научной литературе появляются публикации о высоком уровне высеваемости внутрибольничных штаммов метициллин-резистентного золотистого стафилококка [2, 3]. Хорошим средством лечения последнего стал ванкомицин, однако и к нему в настоящее время развивается устойчивость [4].

Согласно отчету ведущих ученых Европейского союза, антибиотикорезистентность микроорганизмов в настоящее время представляет собой огромную опасность для человечества [5]. Уже в наши дни вследствие наличия антибиотикорезистентности микроорганизмов ежегодно во всем мире умирает около 700 000 человек. При отсутствии адекватных действий к 2050 году эта цифра может возрасти до 10 млн смертей в год и приведет к суммарным экономическим потерям в размере 100 триллионов долларов США [6]. По подсчетам американских ученых, экономические потери в США вследствие наличия антибиотикорезистентности микроорганизмов составляют ежегодно 55 млрд долларов, а в странах Латинской Америки происходит потеря 1,2% валового внутреннего продукта [7]. Для Республики Беларусь такая статистика отсутствует, однако, по нашим расчетам, ежегодные потери Беларуси из-за наличия антибактериальной устойчивости составляют от 93,5 до 131,5 млн рублей ежегодно (от 36,2 до 51,0 млн долларов США на дату расчета) [8].

Именно поэтому чрезвычайно важно отслеживать наметившиеся тенденции в изменениях показателей антибиотикограмм высеваемых микроорганизмов для выработки адекватных результатов действий.

В связи в этом *цель исследования* – оценка динамики изменения антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов хирургических пациентов.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели были проанализированы антибиотикограммы высеваемых микроорганизмов, выделенных от пациентов хирургического, ожогового, травматологического отделения № 3 и ОАРИТ УЗ «ГКБ-СМП г. Гродно» с 06.04.2016 по 31.12.2022. Забор материала у пациентов производился с соблюдением правил асептики и с использованием универсальных транспортных сред во время первичной хирургической обработки очага до применения антибиотиков и антисептиков. Чувствительность к антибиотикам оценивалась в микробиологической лаборатории ГУ «Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» диско-диффузионным методом, основанным на измерении диаметра зоны задержки роста колоний на среде Мюллера-Хинтона после 24 часов инкубации в термостате, и автоматическим анализатором Vitek 2 Compact (BioMérieux, Франция), позволяющим определять минимальную ингибирующую концентрацию антибиотиков. Для формирования общей картины степени устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам производилось отнесение каждого микроорганизма к одной из групп устойчивости к антибиотикам (чувствительный (S), умеренно-устойчивый (I) или устойчивый (R)). Для этого полученные значения МИК и диаметров зоны задержки роста сопоставлялись с показателями стандарта M100 «Стандарты эффективности для тестирования чувствительности к противомикробным препаратам» (Институт клинических и лабораторных стандартов, США). Микробиологический спектр гнойных заболеваний мягких тканей сопоставлялся с результатами посевов всей выделяемой от пациентов микрофлоры изучаемых отделений для выявления имеющихся тенденций патогенной микрофлоры в стационаре.

Первичная обработка результатов микробиологической лаборатории проводилась с использованием Международной компьютерной программы WHONET (Всемирная организация здравоохранения, Швейцария). Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета лицензионных программ Statistica (версия 10.0.1011.6, StatSoft Inc, США, серийный номер AXAR207F394425FA-Q) и Microsoft Excel 2007 (версия 12.0.4518.1014, серийный номер 89388-707-1528066-65902). В качестве описательной статистики количественных признаков указывалось среднее, абсолютное или процентное значение.

Рассчитанные данные за каждый год обрабатывались статистически для определения процентного соотношения бактериальных штаммов в вышеперечисленных трех группах антибактериальной устойчивости.

Результаты и обсуждение

Выполненный анализ микроорганизмов, выделенных от хирургических пациентов с гнойными заболеваниями мягких тканей, показал, что наиболее часто высевается *Staphylococcus aureus* (грамположительная группа), за ним следуют грамотрицательные бактерии: *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*. Реже в сравнении с описанными, но чаще остальных микробов, выделяются *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Proteus mirabilis* [9]. Именно поэтому антибиотикограммы данных бактерий и изучались.

В таблице 1 представлены результаты изучения чувствительности *Staphylococcus aureus* к антибиотикам у пациентов с гнойными процессами мягких тканей с 2016 по 2022 г.

Традиционно считается, что штаммы бактерий, в частности стафилококков, обладающие устойчивостью к пенициллиназа-стабильным пенициллинам, устойчивы и к другим антибиотикам, имеющим в своем составе β-лактамы: кольцо: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.

Как следует из таблицы 1, от 25 до 83% штаммов золотистого стафилококка за прошедшие 6 лет устойчивы к оксациллину, это говорит о том, что они также обладают устойчивостью к комбинированным β-лактамным препаратам, цефалоспорином I, II, III и IV поколений и карбапенемам. При этом с 2018 по 2021 г. отмечено снижение процента высеваемых резистентных к данным антибиотикам штаммов золотистого стафилококка, однако уже в 2022 г. они опять стали увеличиваться. Выявленная устойчивость или чувствительность у микроба к эритромицину может быть использована в предположении аналогичного действия у азитромицина, кларитромицина или диритромицина. В данном исследовании устойчивость к азитромицину колебалась от 22% в 2019 г. до 63% в 2022 г., резистентность к эритромицину была от 0 до 38%. Золотистый стафилококк по отношению к гентамицину показывал достаточно низкий уровень резистентности – от 1 до 21%, что теоретически указывает на перспективность применения данного препарата против вышеназванного возбудителя. Однако следует учитывать, что у пациента с выделенным стафилококком, чувствительным к гентамицину, последний обязательно следует назначать с другим антибиотиком, показавшим чувствительность. Резистентность золотистого стафилококка к фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) составила от 0 до 40%. При этом наименьший уровень устойчивости был характерен для 2016 и 2021 гг., а наибольший – в 2017 и 2020 г. Низкий уровень резистентности был характерен и по отношению к нитрофурантоину (от 1 до 13%), линезолиду (0-1%), тигециклину (0-1%). Вместе с тем нитрофурантоин несовместим с фторхинолонами и применяется только при инфекции мочевыводящих путей. К недостаткам линезолида следует отнести высокую стоимость и серьезные побочные эффекты при длительном применении.

Таблица 1. – Чувствительность *Staphylococcus aureus* к антибиотикам у пациентов с гнойными процессами мягких тканей за период времени 2016-2022 гг. (n=634)

Table 1. – Sensitivity of *Staphylococcus aureus* to antibiotics in patients with purulent processes of soft tissues for the period of time 2016-2022 уу. (n=634)

Антибиотик	2016			2017			2018			2019			2020			2021			2022		
	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %
Оксациллин	83	0	17	65	0	35	77	0	23	60	0	40	52	0	48	25	0	75	40	0	60
Азитромицин	45	0	55	39	20	41	26	26	48	22	41	37	36	46	18	30	20	50	63	0	37
Эритромицин	0	0	100	29	17	54	35	11	54	30	2	68	38	9	53	22	5	73	20	5	75
Гентамицин	17	8	75	21	2	77	16	0	84	13	2	85	6	5	89	1	4	95	4	1	95
Ципрофлоксацин	9	33	58	40	13	47	24	13	63	20	6	74	33	13	54	10	5	85	19	11	70
Левифлоксацин	0	0	100	39	29	32	17	10	73	17	7	76	36	7	57	10	5	85	22	14	64
Мокифлоксацин	-	-	-	25	6	69	19	0	81	15	2	83	30	4	66	9	3	88	25	0	75
Нитрофурантоин	-	-	-	4	13	83	5	2	93	3	3	94	13	12	75	1	4	95	3	11	86
Клиндамицин	50	0	50	21	4	75	27	9	64	22	25	53	20	19	61	4	3	93	6	7	87
Линезолид	-	-	-	0	0	100	0	0	100	1	0	99	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Ванкомицин	0	0	100	0	0	100	27	0	73	5	5	90	23	11	66	4	1	95	5	6	89
Рифампицин	0	0	100	32	3	65	5	0	95	8	3	89	16	2	82	2	0	98	0	0	100
Тигециклин	-	-	-	0	0	100	0	0	100	1	0	99	0	0	100	1	0	99	0	0	100
Тетрациклин	-	-	-	22	4	74	18	0	82	20	2	78	20	0	80	8	0	92	13	0	87
Триметоприм / сульфаметоксазол	-	-	-	59	0	41	34	0	66	87	0	13	100	0	0	100	0	0	100	0	0

нии. Изоляты золотистого стафилококка, чувствительные к линезолиду, также обладают чувствительностью ко второму антибиотику класса оксазолидинонов – тедизолиду, однако штаммы, устойчивые к линезолиду, могут быть чувствительными к тедизолиду. Резистентность штаммов золотистого стафилококка к клиндамицину составила от 4 до 50%, при этом в последние годы она снижалась. Следует подчеркнуть, что в изучаемых отделениях хирургического профиля, начиная с 2018 г., начинают высеваться ванкомицин-резистентные штаммы – от 4 до 27%. Это свидетельствует о постепенном появлении новой опасности в хирургии, ставшей проблемой в мире – изолятов золотистого стафилококка, на которые не действует ванкомицин.

Устойчивость изучаемых штаммов к рифампицину колебалась от 0 до 32%. Однако даже при наличии чувствительности рифампицин не рекомендуется назначать в качестве моноантибиотика. Резистентность к тетрациклину колебалась от 8 до 22%. Как у стафилококков, так и у других изучаемых штаммов бактерий наличие чувствительности к тетрациклину свидетельствует и о чувствительности к доксициклину или миноциклину, однако у некоторых штаммов, резистентных к тетрациклину, может наблюдаться чувствительность к доксициклину или миноциклину.

Комбинированный препарат триметоприм-сульфаметоксазол характеризуется крайне низкой эффективностью, учитывая высокий уровень резистентности к нему золотистого стафилококка.

Чувствительность *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* к антибиотикам у пациентов с гнойными процессами мягких тканей с 2016 по 2022 г. отражена в таблицах 2 и 3, соответственно.

Как видно из таблицы 2, *Klebsiella pneumoniae* характеризовалась высоким уровнем устойчивости к β -лактамам антибиотикам. Так, даже по отношению к комбинированному препарату, содержащему необратимый ингибитор β -лактамаз (ампициллин-сульбактам), резистентность данной бактерии составила от 72 до 100%. К другим β -лактамным препаратам устойчивость была также высока: цефалоспорины – от 50 до 100%; азтреонам – от 65 до 100%. Высокий уровень резистентности был характерен и по отношению к фторхинолонам: от 72 до 100%. Низкой эффективностью характеризовался препарат группы аминогликозидов – гентамицин, к которому были устойчивы от 50 до 93% штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Как следует из таблицы 2, среди изолятов бактерий был высокий процент карбапенемазо-продуцирующих штаммов: от 71 до 85%.

Несмотря на то, что триметоприм и нитрофурантоин используются в основном для лечения заболеваний мочевыделительной системы, исследуемые штаммы были высокоустойчивы и к ним. Резистентность *Klebsiella pneumoniae* составила от 50 до 90% для триметоприма и от 71 до 100% – для нитрофурантоина. Эффективность левомицетина и тетрациклина также низ-

ка: от 70 до 100% штаммов *Klebsiella pneumoniae* были устойчивы к левомицетину. Даже препарат тигециклин, показавший себя эффективным в отношении золотистого стафилококка, был неэффективен от 3 до 100% случаев для *Klebsiella pneumoniae*.

Высеваемые штаммы *Escherichia coli* (табл. 3) были более чувствительными к антибиотикам. Так, уровень резистентности кишечной палочки к β -лактамным препаратам составил от 46 до 62% для комбинированного препарата ампициллин-сульбактам, от 60 до 73% для пиперациллина и от 0 до 67% для азтреонама. По отношению к цефалоспорином (цефтриаксон, цефподоксим) – другим представителям β -лактамных антибиотиков – резистентность составила от 13 до 67%. Фторхинолоны были неэффективны в 9–63% случаев гнойных процессов, вызванных *Escherichia coli*. Низкую устойчивость кишечная палочка показывала по отношению к левомицетину (0–30%), клиндамицину (0–33%) и тигециклину (0–12%). Уровень карбапенемазо-продуцирующих штаммов *Escherichia coli* составил от 0 до 50%. До 60% штаммов кишечной палочки были устойчивы к гентамицину и до 50% – к тетрациклину, а 43–61% были резистентны к комбинированному препарату триметоприм-сульфаметоксазол.

Pseudomonas aeruginosa у пациентов с гнойными процессами мягких тканей за период времени с 2016 по 2022 г. характеризовалась высокой устойчивостью к β -лактамным антибиотикам. Так, уровень резистентности ее штаммов к пиперациллину составил от 50 до 100%, к комбинации пиперациллина с тазобактамом – от 0 до 50%, тикарциллина с клавуланатом от 50 до 100%, к цефалоспорином – от 25 до 100%. Тигециклин был неэффективен в отношении 95–100% изолятов *Pseudomonas aeruginosa*. Уровень карбапенемазо-продуцирующих штаммов синегнойной палочки достаточно высок – до 90%. При этом наличие у таких микробов чувствительности к имипенему подтверждает и чувствительность к комбинированному антибиотику имипенем-релебактам. Среди аминогликозидов резистентность составила от 0 до 30% у амикацина, от 33 до 83% – у гентамицина и от 40 до 83% – у тобрамицина. Устойчивость синегнойной палочки к фторхинолонам, начиная с 2017 г., была от 63 до 100%. И только колистин, по данным антибиотикограммы, был наиболее эффективным. Резистентность *Pseudomonas aeruginosa* к нему составила от 0 до 32%. Результаты применения колистина на практике демонстрируют его ограниченную клиническую эффективность даже при высеивании чувствительных штаммов. Рекомендуется применять альтернативные препараты. В случае же использования колистина его следует сочетать с одним или несколькими другими антибиотиками. Именно поэтому данный препарат применяется при полиантибиотикорезистентной инфекции в последнюю очередь. Результаты антибиотикограммы колистина могут применяться и к полимиксину В – другому препарату из группы полимиксинов, и наоборот.

Таблица 2. – Чувствительность Klebsiella pneumoniae к антибиотикам у пациентов с гнойными процессами мягких тканей за период 2016-2022 гг. (n=255)
Table 2. – Sensitivity of Klebsiella pneumoniae to antibiotics in patients with purulent processes of soft tissues for the period of time 2016-2022 yy. (n=255)

Антибиотик	2016			2017			2018			2019			2020			2021			2022		
	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %
Ампициллин/сульбактам	-	-	-	100	0	0	91	0	9	93	0	7	72	14	14	80	10	10	100	0	0
Гентамицин	-	-	-	71	0	29	93	2	5	68	16	16	50	0	50	73	0	27	75	0	25
Цефазидим	-	-	-	100	0	0	97	0	3	90	0	10	83	0	17	82	9	9	50	50	0
Цефтриаксон	-	-	-	100	0	0	100	0	0	84	0	16	88	0	12	81	0	19	76	0	24
Цефотаксим	-	-	-	100	0	0	98	0	2	90	0	10	83	0	17	82	9	9	100	0	0
Цефепим	-	-	-	100	0	0	100	0	0	88	1	11	88	3	9	80	3	17	80	0	20
Азтреонам	-	-	-	100	0	0	100	0	0	89	0	11	89	0	11	65	0	35	73	0	27
Меропенем	-	-	-	73	0	27	79	0	21	72	1	26	85	0	15	71	0	29	73	0	27
Триметоприм	-	-	-	50	0	50	78	0	22	62	0	38	78	0	22	90	0	10	70	0	30
Нитрофурантоин	-	-	-	77	0	23	95	2	3	92	4	4	71	0	29	100	0	0	100	0	0
Ципрофлоксацин	-	-	-	92	0	8	98	0	2	87	0	13	86	0	14	100	0	0	100	0	0
Левифлоксацин	-	-	-	100	0	0	100	0	0	83	0	17	79	3	18	90	0	10	72	7	21
Норфлоксацин	-	-	-	92	0	8	96	0	4	86	4	10	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Моксифлоксацин	-	-	-	100	0	0	100	0	0	86	0	14	85	0	15	90	0	10	73	0	27
Левомецитин	-	-	-	-	-	-	100	0	0	86	0	14	75	11	14	70	10	20	73	0	27
Тигециклин	-	-	-	100	0	0	100	0	0	3	0	97	39	0	61	73	0	27	57	0	43

Таблица 3. – Чувствительность *Escherichia coli* к антибиотикам у пациентов с гнойными процессами мягких тканей за период 2016-2022 гг. (n=174)
Table 3. – Sensitivity of *Escherichia coli* to antibiotics in patients with purulent processes of soft tissues for the period of time 2016-2022 уу. (n=174)

Антибиотик	2016			2017			2018			2019			2020			2021			2022		
	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %
Ампициллин/ Сульбактам	-	-	-	50	0	50	62	0	38	60	0	40	50	12	38	46	9	45	-	-	-
Пиперациллин	-	-	-	60	0	40	60	0	40	73	0	27	64	0	36	67	0	33	67	0	33
Гентамицин	0	0	100	60	0	40	10	0	90	30	0	70	0	12	88	9	0	91	0	0	100
Ципрофлоксацин	0	100	0	50	0	50	33	0	67	50	0	50	37	0	63	36	0	64	9	9	82
Левифлоксацин	-	-	-	-	-	-	25	0	75	53	0	47	43	0	57	63	12	25	50	0	50
Норфлоксацин	-	-	-	40	0	60	11	0	89	44	0	56	37	0	63	27	9	64	-	-	-
Тетрациклин	-	-	-	25	0	75	50	0	50	36	3	61	47	0	53	44	0	56	25	0	75
Тигециклин	-	-	-	-	-	-	0	0	100	0	0	100	0	0	100	12	0	88	0	0	100
Нитрофурантоин	0	0	100	60	0	40	10	10	80	0	12	88	0	25	75	0	0	100	0	0	100
Триметоприм/ Сульфаметоксазол	-	-	-	43	0	57	50	0	50	61	0	39	60	0	40	52	5	43	50	0	50
Цефтриаксон	-	-	-	50	0	50	13	7	80	52	0	48	45	2	53	32	0	68	60	0	40
Цефподоксим	-	-	-	60	0	40	67	0	33	57	0	43	43	0	57	50	0	50	-	-	-
Азтреонам	-	-	-	-	-	-	0	0	100	56	0	44	48	0	52	50	0	50	67	0	33
Меропенем	-	-	-	50	0	50	8	0	92	15	0	85	17	0	83	5	5	90	0	0	100
Левомецетин	0	0	100	-	-	-	20	0	80	22	6	72	30	13	57	13	12	75	0	67	33
Клиндамицин	-	-	-	-	-	-	0	0	100	0	0	100	0	0	100	12	0	88	33	0	67

Acinetobacter baumannii у пациентов с гнойными процессами мягких тканей с 2016 по 2022 г. характеризовался высокой резистентностью к β -лактамам: устойчивостью к защищенному тазобактамом пиперациллину была от 88 до 100%, резистентность к цефалопоринам составила от 78 до 100%. От 80 до 100% изолятов *Acinetobacter baumannii* были карбапенемазо-продуцирующими, что подтверждается устойчивостью к имипенему и меропенему. Резистентность к аминогликозидам была от 12 до 100%, к фторхинолонам – от 70 до 100%, к комбинированному препарату триметоприм-сульфаметоксазол – от 71 до 100%. Меньшим уровнем резистентности характеризовались тигециклин (0-50%) и колистин, однако в 2017 г. резистентность в нем тоже была 100%.

Proteus mirabilis характеризовался высоким уровнем устойчивости к β -лактамам: антибиотикам. Так, даже по отношению к комбинированному препарату, содержащему необратимый ингибитор β -лактамаз (ампициллин-сульбактам), резистентность для *Proteus mirabilis* составила от 50 до 100%. К другим β -лактамам препаратам устойчивость была также высока: цефалоспорины – от 37 до 100%; пиперациллин – от 57 до 100%; азтреонам – от 43 до 100%. Высокий уровень резистентности характерен и по отношению к фторхинолонам: от 43 до 100%. Низкой эффективностью характеризовался препарат группы аминогликозидов – гентамицин. От 50 до 100% штаммов *Proteus mirabilis* были устойчивы к нему. *Proteus mirabilis* резистентен в 75-100% случаев к нитрофурантоину и во всех случаях (100%) к комбинированному препарату триметоприм-сульфаметоксазол. Эффективность левомицетина и тетрациклина была также низка: от 50 до 100% изолятов *Proteus mirabilis* устойчивы к левомицетину. Тетрациклин бесполезен в 92-100% случаев гнойных процессов мягких тканей, вызванных *Proteus mirabilis*. Даже препарат тигециклин, показавший себя эффективным в отношении золотистого стафилококка, неэффективен от 71 до 100% штаммов *Proteus mirabilis*.

Полиантибиотикорезистентностью называется устойчивость микроорганизма более чем к одному антибиотику. Предпринимаются разные попытки снизить антибиотикорезистентность. Прежде всего они предполагают пересмотр показаний к назначению антибактериальных препаратов. В исследовании S. Fridkin с соавт. показано, что до 37,2% антибиотиков у стационарных пациентов были назначены необоснованно [10]. С целью снижения частоты ненужной антибиотикотерапии в разных странах создаются национальные и местные руководства и локальные правовые акты по адекватному назначению антибактериальных средств [11]. Так, 67% всех больниц в Северной Америке имеют разработанные программы контроля применяемых антимикробных препаратов и у 80% Европейских стран приняты локальные стандарты контроля использования противомикробных

веществ [12]. Однако, как показывает анализ литературы, в лучшем случае данные мероприятия лишь замедляют развитие антибиотикорезистентности, но не устраняют ее полностью.

Бактериальная резистентность к антибиотикам может быть вызвана как случайными генетическими мутациями, так и посредством горизонтального переноса генов [13]. Горизонтальный перенос генов или передача генетического материала микроорганизму, не являющемуся потомком, может происходить тремя путями: 1) трансформацией – поглощением экзогенной ДНК; 2) трансдукцией с помощью вирусов; 3) путем конъюгации, требующей физического межклеточного контакта бактерий через пили или адгезины, в этом случае ДНК передается плазмидами от клетки-донора к клетке-реципиенту [13]. К примеру, β -лактамазы передаются плазмидами и способны переноситься между разными видами бактерий [14].

Именно поэтому одна из основных задач современных биомедицинских исследований – разработка антибактериальных препаратов, способных бороться со штаммами, образующими биопленку, и штаммами с множественной лекарственной устойчивостью.

Основная проблема борьбы с антибиотикорезистентностью заключается в том, что способность микроорганизмов приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней среды – эволюционно выработанное явление. Именно поэтому полностью искоренить данную устойчивость, ориентируясь только на применяемые антибиотики, невозможно, ее можно только замедлить.

Перспективное направление – применение новых классов веществ, которые обладают иным механизмом действия и с которыми эволюционно микроорганизмы не контактировали. К данному классу веществ можно отнести наночастицы, изучение которых в течение последнего десятилетия вызывает огромный интерес у ученых. Связано это с тем, что вещества в нанометровом диапазоне (от 1 до 100 нм) имеют огромную удельную площадь поверхности в сравнении с цельным образцом. Большая площадь поверхности наночастиц значительно расширяет диапазон вероятного взаимодействия с биоорганическими веществами, присутствующими на живой клетке либо внутри нее [15]. В результате существенно увеличивается реакционная способность наночастиц, что может порой непредсказуемо изменять свойства материала.

К преимуществам применения наночастиц в сравнении с антибиотиками либо другими препаратами следует отнести их значительно меньшую токсичность, термостойкость, сильную активность даже при небольших концентрациях [16]. Все это обуславливает возможность их потенциально широкого применения в качестве терапевтических, диагностических, хирургических устройств и антимикробных агентов на основе достижений наномедицины.

Выводы

1. Для выделяемых изолятов золотистого стафилококка хирургических пациентов характерна высокая резистентность ко всем β -лактамным антибиотикам, комбинированному препарату триметоприм-сульфаметоксазол, макролидам. До 40% штаммов устойчивы к фторхинолонам, до 50% – к линкозамидам. Начиная с 2018 г., в стационаре выделяются ванкомицин-резистентные штаммы. Эффективны, однако по разным причинам не подходят для широкого клинического применения, такие препараты, как нитрофурантоин, линезолид, рифампицин. По данным антибиотикограммы, достаточно перспективно применение тетрациклина, тигециклина и гентамицина.

2. Среди наиболее часто высеваемых из гнойных процессов мягких тканей представителей порядка энтеробактерий наивысшая резистентность была характерна для *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*. Устойчивость их как ко всем исследованным β -лактамным антибиотикам, так и фторхинолонам, аминогликозидам, тетрациклином, нитрофуранам, левомицетином, составляла от 37 до 100%. Уровень карбапенемазо-продуцирующих штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis* достигал 85-100%.

3. Кишечная палочка характеризовалась меньшим, в сравнении с *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*, но все же значительным уровнем устойчивости. Резистентность *Escherichia coli* по отношению к β -лактамам, фторхинолонам, карбапенемам, аминогликозидам достигала 50-73%. Низкая устойчивость кишечной палочки была характерна в отношении левомицетина, клиндамицина и тигециклина.

4. Изоляты синегнойной палочки у пациентов с гнойными процессами мягких тканей характеризовались высоким уровнем резистентности к β -лактамным антибиотикам, тигециклину, карбапенемам, фторхинолонам, резистентность к которым достигала 50-100%. По данным антибиотикограммы, наибольшей клинической эффективностью по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* должны обладать амикацин и колистин.

5. Для высеваемых штаммов *Acinetobacter baumannii* характерен высокий уровень резистентности к β -лактамным антибиотикам, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам, комбинированному препарату триметоприм-сульфаметоксазол. Более чувствительными изоляты данного микроба были к тигециклину и колистину.

6. Учитывая высокий уровень резистентности к антибиотикам наиболее часто высеваемых возбудителей гнойных процессов мягких тканей и намечающуюся тенденцию к росту данной устойчивости, актуальная задача современной медицины в целом и хирургии в частности – поиск альтернатив традиционно применяемым антибиотикам. Одним из вариантов может рассматриваться применение наночастиц металлов, имеющих иной, в сравнении с антибиотиками, механизм действия.

7. Наночастицы металлов, обладающие антибактериальным эффектом, могут иметь широкие перспективы для применения в качестве средств местного лечения гнойных процессов мягких тканей хирургических пациентов, особенно вызванных полиантибиотикорезистентной микрофлорой.

Литература

1. Antibiotic resistance in microbes: history, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects / T. M. Uddin [et al.] // J. Infect. Public Health. – 2021. – Vol. 14, iss. 12. – P. 1750-1766. – doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.020.
2. Chambers, H. F. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era / H. F. Chambers, F. R. Deleo // Nat. Rev. Microbiol. – 2009. – Vol. 7, iss. 9. – P. 629-641. – doi: 10.1038/nrmicro2200.
3. David, M. Z. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic / M. Z. David, R. S. Daum // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23, iss. 3. – P. 616-687.
4. Al-Bdery, A. S. J. Vancomycin and linezolid resistance among multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates and interaction with neutrophils / A. S. J. Al-Bdery, G. J. Mohammad, B. Hussien // Gene Reports. – 2020. – Vol. 21. – Art. 100804. – doi: 10.1016/j.genrep.2020.100804.
5. Clinical approach to wounds: debridement and wound bed preparation including the use of dressings and wound-healing adjuvants / C. E. Attinger [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – Vol. 117, suppl. 7. – P. 72S-109S. – doi: 10.1097/01.prs.0000225470.42514.8f.
6. O'Neil, J. Tackling drug resistant infections globally: Final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. May 2016 [Electronic resource] / J. O'Neil. – Mode of access: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf. – Date of access: 20.01.2024.
7. Ahmad, M. Global economic impact of antibiotic resistance: a review / M. Ahmad, A. U. Khan // J. Glob. Antimicrob. Resist. – 2019. – Vol. 19. – P. 313-316. – doi: 10.1016/j.jgar.2019.05.024.
8. Наночастицы меди и селена как новое средство борьбы с антибиотикорезистентными патогенными микроорганизмами / Р. И. Довнар [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 315-328. – edn: EQCFDV. – doi: 10.34883/PI.2022.11.3.013.
9. Довнар, Р. И. Структура и динамика изменения микрофлоры гнойных заболеваний мягких тканей пациентов отделений хирургического профиля в современных условиях / Р. И. Довнар // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 393-399. – edn: AJIDHE. – doi: 10.25298/2221-8785-2023-21-4-393-399.
10. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients / S. Fridkin [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2014. – Vol. 63, iss. 9. – P. 194-200.
11. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change / C. Elias [et al.] // BMJ Open. –

2017. – Vol. 7, iss. 7. – P. e016264. – doi: 10.1136/bmjopen-2017-016264.
12. Identifying best practices across three countries: hospital antimicrobial stewardship in the United Kingdom, France, and the United States / K. K. Trivedi [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, suppl. 3. – P. S170-S178. – doi: 10.1093/cid/ciu538.
 13. Шестаков, С. В. Как происходит и чем лимитируется горизонтальный перенос генов у бактерий / С. В. Шестаков // *Экологическая генетика*. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 12-24. – edn: KXHLUD.
 14. Vaidya, V. K. Horizontal transfer of antimicrobial resistance by extended-spectrum β lactamase-producing enterobacteriaceae / V. K. Vaidya // *J. Lab. Physicians.* – 2011. – Vol. 3, iss. 1. – P. 37-42. – doi: 10.4103/0974-2727.78563.
 15. Designation of chitosan nano-vaccine based on MxiH antigen of *Shigella flexneri* with increased immunization capacity / F. Gilavand [et al.] // *Carbohydr. Polym.* – 2020. – Vol. 232. – Art. 115813. – doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115813.
 16. Gatadi, S. Nanoparticle drug conjugates treating microbial and viral infections: a review / S. Gatadi, Y. V. Madhavi, S. Nanduri // *Journal of molecular structure*. – 2021. – Vol. 1228. – Art. 129750. – doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129750.
 6. O'Neil J. Tackling drug resistant infections globally: Final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. May 2016 [Internet]. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
 7. Ahmad M, Khan AU. Global economic impact of antibiotic resistance: a review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;19:313-316. doi: 10.1016/j.jgar.2019.05.024.
 8. Dovnar RI, Smotryn SM, Anufrik SS, Anuchin SN, Dovnar IS, Iaskevich NN. Copper and selenium nanoparticles as a new means of fighting antibiotic-resistant pathogenic microorganisms. *Surgery. Eastern Europe.* 2022;11(3):315-328. edn: EQCFDV. doi: 10.34883/PI.2022.11.3.013. (Russian).
 9. Dovnar RI. Structure and dynamics of changes in microflora of purulent diseases of soft tissues of patients of surgical departments in modern conditions. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2023;21(4):393-399. edn: AJIDHE. doi: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-4-393-399>. (Russian).
 10. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, Slayton R, Khader K, Rubin MA, Jones M, Samore MH, Dumyati G, Dodds-Ashley E, Meek J, Yousey-Hindes K, Jernigan J, Shehab N, Herrera R, McDonald CL, Schneider A, Srinivasan A. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(9):194-200.
 11. Elias C, Moja L, Mertz D, Loeb M, Forte G, Magrini N. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open.* 2017;7(7):e016264. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016264.
 12. Trivedi KK, Dumartin C, Gilchrist M, Wade P, Howard P. Identifying best practices across three countries: hospital antimicrobial stewardship in the United Kingdom, France, and the United States. *Clin Infect Dis.* 2014;59(Suppl 3):S170-S178. doi: 10.1093/cid/ciu538.
 13. Shestakov SV. How does the horizontal gene transfer in bacteria occur and than is it tied up. *Ecological genetics.* 2007;5(2):12-24. edn: KXHLUD. (Russian).
 14. Vaidya VK. Horizontal transfer of antimicrobial resistance by extended-spectrum β lactamase-producing enterobacteriaceae. *J Lab Physicians.* 2011;3(1):37-42. doi: 10.4103/0974-2727.78563.
 15. Gilavand F, Marzban A, Ebrahimipour G, Soleimani N, Goudarzi M. Designation of chitosan nano-vaccine based on MxiH antigen of *Shigella flexneri* with increased immunization capacity. *Carbohydr Polym.* 2020;232(15):115813. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115813.
 16. Gatadi S, Madhavi YV, Nanduri S. Nanoparticle drug conjugates treating microbial and viral infections: a review. *Journal of molecular structure.* 2021;1228:129750. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129750.

References

1. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran TB, Dhama K, Ripon MKH, Gajdacs M, Sahibzada MUK, Hossain MJ, Koirala N. Antibiotic resistance in microbes: history, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health.* 2021;14(12):1750-1766. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.020.
2. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(9):629-641. doi: 10.1038/nrmicro2200.
3. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):616-687. doi: 10.1128/CMR.00081-09.
4. Al-Bdery ASJ, Mohammad GJ, Hussien B. Vancomycin and linezolid resistance among multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates and interaction with neutrophils. *Gene Reports.* 2020;21:100804. doi: 10.1016/j.genrep.2020.100804.
5. Attinger CE, Janis JE, Steinberg J, Schwartz J, Al-Attar A, Couch K. Clinical approach to wounds: debridement and wound bed preparation including the use of dressings and wound-healing adjuvants. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(Suppl 7):72S-109S. doi: 10.1097/01.prs.0000225470.42514.8f.

CURRENT TRENDS IN ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PATHOGENIC MICROORGANISMS IN SURGICAL PATIENTS

R. I. Dovnar

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. To carry out adequate antibacterial therapy directed against pathogenic microflora in patients with surgical infection it is necessary to take into account indicators of antibiotic resistance of leading etiological agents.

The aim of the work is to study the spectrum and current dynamics of changes in antibiotic resistance of purulent pathogens in soft tissues of surgical patients.

Material and methods. An analysis of the results of antibiotic resistance of the seeded leading microflora in patients with purulent processes of soft tissues was made.

Results. Isolates of *Staphylococcus aureus* from surgical patients are characterized by high resistance to all β -lactam antibiotics, the combination drug trimethoprim-sulfamethoxazole, and macrolides. The resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* to all studied β -lactam antibiotics, as well as fluoroquinolones, aminoglycosides, tetracyclines, nitrofurans, and chloramphenicol ranges from 37 to 100%. *Escherichia coli* resistance to β -lactams, fluoroquinolones, carbapenems, and aminoglycosides reaches 50-73%. A high level of antibacterial resistance is also characteristic of other bacteria most often cultured in surgical patients.

Conclusions. The most frequently cultured strains of both gram-positive and gram-negative groups of microorganisms from surgical patients are characterized by a high level of antibacterial resistance, reaching 100%. Currently, cases of polyantibiotic resistance and resistance even to reserve antibiotics are not uncommon. All this dictates the need to search for new classes of substances that have an antimicrobial effect, and metal nanoparticles may be one of them.

Keywords: anti-bacterial agents, multiple drug resistance, soft tissue infections, bacteria, surgical wound infection.

For citation: Dovnar RI. Current trends in antibiotic resistance of pathogenic microorganisms in surgical patients. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2024;22(2):137-146. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-2-137-146>.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственной программы научных исследований «Фотоника и электроника для инноваций», задание «Антибактериальные и ранозаживляющие свойства наночастиц металлов при индивидуальном и сочетанном воздействии лазерным излучением» (номер государственной регистрации в БелИСА 20212452 от 15.06.2021).

Financing. The work was carried out within the framework of the state program of scientific research "Photonics and electronics for innovation", the task "Antibacterial and wound healing properties of metal nanoparticles under individual and combined exposure to laser radiation" (state registration number in BelISA 20212452 dated 15.06.2021).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

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

Об авторе / About the author

Довнар Руслан Игоревич / Dovnar Ruslan, e-mail: dr_ruslan@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3462-1465

Поступила / Received: 25.01.2024

Принята к публикации / Accepted for publication: 21.03.2024