

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ДИНАМИКИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СВОБОДНОЙ КОЖНОЙ ПЛАСТИКИ В ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

И.В. Павленко, В.В. Кичин, А.В. Шахов

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30 Московского района», Нижний Новгород

Введение. Одним из эффективных способов закрытия хронических ран является свободная кожная пластика. Для получения хороших результатов кожно-пластических операций необходим постоянный мониторинг структуры микробиологических ассоциаций хронических ран и их чувствительности к антимикробным препаратам. Цель исследования. Анализ структуры и свойств возбудителей раневых инфекций при выполнении свободной кожной пластики и оптимизация выбора препаратов для стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов микробиологических исследований у 86 пациентов, которым выполнялась свободная кожная пластика. Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерную программу Statistica 6.0. Результаты. Неудовлетворительные результаты свободной кожной пластики отмечены у 15 больных (17 %). В этой группе пациентов наиболее часто выявлялись штаммы неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* (в 6 случаях) и *Acinetobacter baumannii* (в 4 случаях), сохранившие чувствительность к карбапенемам в 65 % случаев. Выводы. Наличие неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов резко снижают вероятность хороших результатов кожно-пластических операций. При обнаружении в реципиентной ране после свободной кожной пластики признаков инфекционного процесса, целесообразно применять карбапенемы.

Ключевые слова: микрофлора ран, хроническая рана, антибиотикорезистентность, свободная кожная пластика, неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы, карбапенемы.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-126-129

THE RESULTS OF MONITORING THE DYNAMICS AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF MICROFLORA WHEN PERFORMING SPLIT-SKIN GRAFTING IN A GENERAL SURGICAL HOSPITAL

I.V. Pavlenko, V.V. Kichin, A.V. Shakhov

SBHI NR «City Clinical Hospital № 30, Moscow District», Nizhny Novgorod

Relevance. One of the effective ways to close chronic wounds according to many authors is split-skin grafting. To obtain good results of plastic operations, a constant monitoring of the structure of microbiological associations of chronic wounds and their sensitivity to antimicrobial agents is necessary. Aim. Analysis of the structure and properties of pathogens of wound infections when performing split-skin grafting and optimizing the choice of drugs for starting empirical antibacterial therapy. Materials and methods. A retrospective analysis of the results of microbiological studies was conducted in 86 patients who underwent split-skin grafting. For statistical processing of the data obtained, the computer program Statistica 6.0 was used. Results. Unsatisfactory results of split-skin grafting were observed in 15 patients (17 %). In this group of patients, the most frequently detected strains of non-fermentative gram-negative bacteria – *Pseudomonas aeruginosa* (in 6 cases) and *Acinetobacter baumannii* (in 4 cases), retained sensitivity to carbapenems in 65 % of cases. Conclusions. Non-fermenting gram-negative microorganisms sharply reduce the likelihood of good results of plastic operations. If found in the recipient wound after split-skin grafting signs of an infectious process, it is advisable to use carbapenems.

Key words: microflora of wounds, chronic wound, antibiotic resistance, split-skin grafting, non-fermenting gram-negative microorganisms, carbapenems.

В течение последних лет отмечается тенденция к изменению структуры патологии, при которой пациентам выполняются кожно-пластические операции в общехирургическом стационаре. В частности, это связано с развитием возможностей сосудистых хирургов по реваскуляризации при критической ишемии конечностей [3, 2], в связи с чем закономерно увеличивается доля больных, которым требуется пластическое закрытие хронических ран мягких тканей.

Анализ распространенности и структуры возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний

и регулярный мониторинг динамики их устойчивости к антимикробным препаратам необходим для оптимизации эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии и улучшения результатов лечения пациентов [1, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ структуры и свойств возбудителей раневых инфекций при выполнении свободной кожной пластики и оптимизации выбора препаратов для стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены результаты микробиологического исследования раневого отделяемого у 86 пациентов, которым выполнялась кожная пластика в условиях общехирургического стационара ГБУЗ НО ГКБ № 30 г. Нижнего Новгорода в 2014–2017 гг. Посттравматические раны регистрировались в 29 % случаев ($n = 25$); трофические язвы при синдроме диабетической стопы в 29% ($n = 25$), трофические язвы сосудистого генеза – 27 % ($n = 23$), пролежни – 1 % ($n = 1$), хронические раны другой этиологии – 12 % ($n = 12$). Средняя площадь раневого дефекта составила 22 (16; 31) см². Раневые дефекты располагались на нижних конечностях в 86 % ($n = 65$), в 5 % ($n = 4$) области верхних конечностей, в 9 % случаев ($n = 7$) в области туловища. Давность хронических ран варьировала от 4 недель до 5 лет.

При подготовке больных к операции в условиях общехирургического отделения антибактериальная терапия носила эмпирический характер и включала монотерапию или сочетание антибактериальных средств широкого спектра действия. После получения результатов чувствительности возбудителей к антибиотикам и сохранении клинической необходимости применяли этиотропную антибиотикотерапию. При наличии некротических тканей и обширных гнойных процессов антибиотикотерапию сочетали с препаратами группы нитроимидазола, обладающих активностью в отношении анаэробной флоры. Больных сахарным диабетом 2-го типа, получавших амбулаторно сахароснижающие сульфаниламиды или бигуаниды, переводили на инсулин на весь период лечения до эпителизации ран. Свободную кожную пластику расщепленным кожным трансплантатом выполняли с помощью дерматома ДПЭ-60-2 с возвратно-поступательным движением ножа. Толщина лоскута составляла 0,3 мм. На рану накладывали современный перевязочный материал (Воскопран), снимали повязку на 4–5-е сутки при отсутствии местных (гнойное отделяемое, боль) и общих признаков инфекции. Клинически значимыми считали осложнения, в результате которых оставалось открытой более 40 % площади раны, что требовало повторных операций или длительного консервативного лечения.

Выделение и идентификацию возбудителей проводили согласно нормативным документам, регламентирующим работу бактериологических лабораторий. Продукцию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у энтеробактерий определяли методом «двойных дисков» на среде Muller-Hinton с использованием дисков с антибиотиками (OXOID). Для определения MRSA использовали метод скрининга с оксациллином. Бактериологическое исследование выполнили однократно в 60, двукратно в 16, трехкратно в 10 случаях.

Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерную программу Statistica 6.0. Для оценки статистической значимости различий при сравнении количественных признаков в парах распределений применяли критерий Вилкоксона. Приводимые выборочные параметры имеют следующие обозначения: Me – медиана, Q₁ – верхний квартиль, Q₃ – нижний квартиль, n – объем анализируемой подгруппы, p – величина

статистической значимости различий. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении бактериологического исследования выявлено, что микробная обсемененность у больных при поступлении в стационар составляла (Me [Q₁; Q₃]) 10⁶[10²; 10⁸] КОЕ/мл. Всего выделено 103 штамма микроорганизмов. В микробных ассоциациях, включающих 2 вида микроорганизмов на поверхности ран, выделено 18 штаммов. При этом раны, контаминированные микрофлорой из 2 видов микроорганизмов, присутствовали у 9 пациентов – 10 %. Монокультура была выделена у 77 обследованных больных – 90 %. Проведенный анализ показал, что микрофлора в микробных ассоциациях была нечувствительна к антибиотикам выбора в 78 % случаев. При анализе микробных ассоциаций зарегистрировано, что в них наиболее часто встречались *Staphylococcus spp.* (7 штаммов – 39 %) и *Enterobacter spp.* (7 штаммов – 39 %). При этом сочетание *Staphylococcus spp.* и *Enterobacter spp.* обнаружено у 4 пациентов, *Enterobacter spp.* и *Acinetobacter spp.* – 2, существование *Staphylococcus spp.* с другой микрофлорой было отмечено у 2 пациентов, а *Enterobacter spp.* другой микрофлорой – 1.

У больных с хроническими ранами мягких тканей рост при первичном посеве получен в 86 случаях (100 %). В раневом отделяемом до выполнения кожной пластики преобладали микроорганизмы рода *Staphylococcus* – 44 % (45 из 103 всех выделенных штаммов). На долю энтеробактерий приходилось 26 % (27 штаммов), при этом продуценты БЛРС в раневом отделяемом составили 8 % (8 штаммов). Неферментирующие грамотрицательные бактерии выделяли в 19 % (19 штаммов), при этом доля MRSA – 18 % от всех выделенных стафилококков (8 штаммов).

Всего в раневом отделяемом было обнаружено 18 видов патогенной и условно-патогенной флоры: 4 вида рода *Staphylococcus* (*aureus*, *epidermidis*, *haemolyticus*, *saprophyticus*, в том числе MRSA виды), 2 вида рода *Streptococcus* (*pyogenes*, *enterococcus faecalis*), 1 вид рода *Pseudomonas* (*aeruginosa*), 9 видов семейства *Enterobacteriaceae* (*Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Kluyvera ascorbate*, *Citrobacter werkmanii*, *Escherichia coli*) и 1 вид рода *Acinetobacter* (*baumannii*).

При анализе устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам выявлено, что 40 % штаммов грамотрицательных микроорганизмов резистентны к незащищенным аминопенициллам (за счет продукции β-лактамаз), доля штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), составила 25 %, что ставит под сомнение эффективность терапии цефалоспоридами. Отмечается значительная резистентность стафилококков к фторхинолонам (42 %) и высокая резистентность к макролидам (31 %). При этом выделенные штаммы наиболее актуальной

для данного вида операций микрофлоры – неферментирующих грамотрицательных бактерий – сохранили чувствительность к карбапенемам (65 %). Вызывает опасения ситуация, складывающаяся с развитием синегнойной инфекции при свободной кожной пластике. Так, отмечена резистентность выделенных штаммов *P. aeruginosa* к цефалоспорином III поколения (цефоперазон, цефтазидим) в 95 %, 91 % резистентны к цефалоспорином IV поколения (цефепиму). Устойчивость к карбапенемам выявлена у 27 % штаммов, к ингибиторозащищенным уреидопенициллинам (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат) – у 55 % штаммов. В условиях общехирургического отделения наиболее эффективными в борьбе с синегнойной инфекцией оказались ципрофлоксацин (чувствительность 73 %) и амикацин (чувствительность 82 %).

В исследуемой группе пациентов отторжение и лизис пересаженных аутодермотрансплантатов отмечены у 14 больных (16 %), причем, как правило, он был частичным и лишь у 1 из них (1,5 %) – тотальным. У этих больных выполняли посев из раны после снятия повязки при появлении признаков инфекции. В количественном отношении зафиксирован рост количества микроорганизмов в раневом отделяемом у больных с осложненным течением раневого процесса 10^7 [10^6 ; 10^9] КОЕ/мл, различия с показателями при поступлении больных в стационар статистически значимы ($p = 0,002$). Ретроспективная оценка причин развившихся осложнений показала, что все они развились у больных со скомпрометированной на фоне сопутствующих заболеваний (диабет, атеросклероз) микроциркуляцией. При анализе данных микробиологического исследования у этой категории больных выявлено, что при заборе раневого отделяемого после развития инфекционных осложнений наиболее часто выявлялись штаммы неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* (в 6 случаях) и *Acinetobacter baumannii* (в 4 случаях). Кроме этих микроорганизмов, этиологическими агентами инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных после свободной кожной пластики послужили *Proteus mirabilis* (2 случая), *Staphylococcus aureus* (2 случая). Микстинфекция в ране с осложненным процессом заживления была представлена *S. aureus* и *P. aeruginosa* в 29 % случаев, сочетанием одного из этих возбудителей с *A. baumannii* – 29 % или с различными видами родов *Streptococcus* и *Enterobacter* – 21 % случаев.

На результат свободной кожной пластики расщепленным трансплантатом влияют несколько факторов: кровоснабжение реципиентного ложа [4], техника выполнения операции, толщина кожного трансплантата [10], свойства местных лекарственных средств, входящих в состав повязки, накладываемой на рану [8, 9]. Но одним из самых значимых факторов является микробный пейзаж хронической раны [7]. Особенностью таких ран, что и подтвердилось в нашем исследовании, является контаминация раневой поверхности антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов. Это происходит на фоне длительного лечения с применением курсов

антибактериальной терапии. Кроме того, в каждом стационаре присутствуют представители госпитальной флоры, устойчивые к рутинно применяемым антибактериальным средствам. В этих условиях принципиально важно знать характеристику микробного пейзажа раны. Необходимо отметить, что в исследовании отмечено появление в закрытой повязке ране новых микроорганизмов, не выявленных при первичном микробиологическом анализе, но вызвавших активный инфекционный процесс в раннем послеоперационном периоде. Микробный пейзаж хронических ран разнообразен и представлен как грамположительной, так и грамотрицательной флорой. При этом доминирующими видами остаются *S. aureus* и *P. aeruginosa*, на их долю приходится 31 % всех выделенных штаммов. Особенно важно то, что именно эти микроорганизмы являются членами 39 % всех микробных ассоциаций. Механизм появления инфекционного агента в ране, по данным литературы, может быть двояким – возможно так называемое «перекрестное» инфицирование, когда госпитальная микрофлора контаминирует раневую поверхность, несмотря на соблюдение законов асептики, и, кроме того, возможна активизация «спящей» микрофлоры, приобретающей вирулентность в процессе лечения больного [5]. В нашем исследовании с местными инфекционными осложнениями в раннем послеоперационном периоде наиболее часто ассоциировалось появление в ране, закрытой расщепленным кожным трансплантатом, неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*). Причем чувствительны они были только к карбапенемам. Остальные случаи гнойного воспаления и лизиса трансплантата также были связаны с микроорганизмами, обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при выполнении закрытия раневого дефекта методом свободной кожной пластики появление в ране неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов резко повышает риск лизиса трансплантата. При выявлении в ране, закрытой расщепленным кожным трансплантатом, признаков инфекционного процесса целесообразно применять карбапенемы. Перспективны разработки новых способов профилактики развития госпитальной инфекции в ранах, закрытых расщепленным кожным трансплантатом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Малахова Н.И., Московская А.Е., Клейментьев Е.В. Результаты микробиологического мониторинга возбудителей инфекции области хирургического вмешательства у больных с толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 4 (28). – С. 61–69.
2. Дерябин Р.А., Кудыкин М.Н., Васягин А.Н., Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Шейко Г.Е., Маклахов И.В., Алавид Х.Х. Критический взгляд на современную тактику лечения критической ишемии нижних конечностей // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 210.

3. Кудыкин М.Н., Дерябин Р.А., Васягин А.Н., Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Шейко Г.Е., Маклахов И.В. Выживаемость при выполнении первичных и вторичных ампутаций у больных с критической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2017. – № 2 (23). – С. 126–129.

4. Ларичев А.Б., Чистяков А.Л., Комлев В.Л. Сравнительная оценка заживления раны при использовании локального лоскута и полнослойного кожного трансплантата в реконструктивно-восстановительной хирургии головы и шеи // *Раны и раневые инфекции*. Журнал имени профессора Б.М. Костюченко. – 2016. – № 2 (3). – С. 37–46.

5. Плахотникова А.М., Винник Ю.С., Теплякова О.В., Перьянова О.В., Поткина Н.К. Характеристика микробиоценоза ран у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей на фоне сахарного диабета 2 типа // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2017. – № 3 (10). – С. 195–200.

6. Рябков М.Г., Измайлов С.Г., Мартынов В.Л., Семенов А.Г., Рулев В.Н., Сорокин М.Н. Структура осложнений «открытых» дренирующих операций при панкреонекрозе и возможности их предупреждения // *Медицинский альманах*. – 2013. – № 5 (28). – С. 87–91.

7. Deluca J., Gatscher B., Tappeiner L., Pichler M., Eisendle K. Direct comparison between negative wound pressure therapy and negatively charged polystyrene microspheres in wound bed preparation for split skin grafting in two large symmetric whole circumference leg ulcers, a single patient experience // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. – 2015. – № 29 (8). – P. 1649–1651. doi: 10.1111/jdv.12527.

8. Hafner J., Läuchli S., Bruckert S., Nobbe S., Moehrl M., Löser C. Split skin graft «from scalp to scalp» for repairing large surgical defects // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2015. – № 13 (9). – P. 937–940. doi: 10.1111/ddg.12765.

9. Vege sack E.C., Fick S., Czarnecka A., Radant K., Marsch W.C., Stadie V. Successful wound closure using artificial dermis and split-skin grafting in deep bilateral scalp necrosis caused by giant cell arteritis // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2015. – № 13 (6). – P. 591–593. doi: 10.1111/ddg.12558.

10. Wollina U., Heinig B., Stelzner C., Hansel G., Schönlebe J., Tchernev G., Lotti T. The role of complex treatment in mixed leg ulcers. A case report of vascular, surgical and physical therapy // *Open access macedonian journal of medical sciences*. – 2018. – № 6 (1). – P. 67–70. doi: 10.3889/oamjms.2018.023.

REFERENCES

1. Beschastnov V.V., Ryabkov M.G., Malakhova N.I., Moskovskaya A.E., Kleyment'yev E.V. Rezul'taty mikrobiologicheskogo monitoringa vzbuditeley infektsii oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva u bol'nykh s tolstokishechnoy neprokhodimost'yu opukholevogo geneza [Results of microbiological monitoring of infectious agents of the field of surgical intervention in patients with colonic obstruction of tumor genesis]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki* [News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences], 2013, no. 4 (28), pp. 61–69. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Deryabin R.A., Kudykin M.N., Vasyagin A.N., Beschastnov V.V., Ryabkov M.G., Sheyko G.E., Maklakhov I.V., Alavid X.X. Kriticheskiy vzglyad na sovremennuyu taktiku lecheniya kriticheskoy ishemii nizhnikh konechnostey [A critical look at modern tactics of treatment of critical

ischemia of the lower limbs]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2016, no. 6, p. 210. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Kudykin M.N., Deryabin R.A., Vasyagin A.N., Beschastnov V.V., Ryabkov M.G., Sheyko G.E., Maklakhov I.V. Vyzhivayemost' pri vypolnenii pervichnykh i vtorichnykh amputatsiy u bol'nykh s kriticheskoy ishemiyey nizhnikh konechnostey [Survival in the performance of primary and secondary amputations in patients with critical ischemia of the lower limbs]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery], 2017, no. 2 (23), pp. 126–129. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Larichev A.B., Chistyakov A.L., Komlev V.L. Sravnitel'naya otsenka zazhivleniya rany pri ispol'zovanii lokal'nogo loskuta i polnosloynnogo kozhnogo transplantata v rekonstruktivno-vosstanovitel'noy khirurgii golovy i shei [Comparative evaluation of wound healing using a local flap and full-thickness skin graft in reconstructive and reconstructive surgery of the head and neck]. *Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal imeni professora B.M. Kostyuchonka* [Wounds and wound infections. Journal named after professor B.M. Kostyuchenok], 2016, no. 2 (3), pp. 37–46. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Plakhotnikova A.M., Vinnik U.S., Teplyakova O.V., Per'yanova O.V., Potkina N.K. Kharakteristika mikrobiotsenoza ran u patsiyentov s infektsiyami kozhi i myagkikh tkaney na fone sakharnogo diabeta 2 tipa [Characteristics of microbiocenosis of wounds in patients with skin and soft tissue infections against type 2 diabetes mellitus]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii* [Journal of Experimental and Clinical Surgery], 2017, no. 3(10), pp. 195–200. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Ryabkov M.G., Izmaylov S.G., Martynov V.L., Semenov A.G., Rulev V.N., Sorokin M.N. Struktura oslozhneniy «otkrytykh» dreniruyushchikh operatsiy pri pankreonekroze i vozmozhnosti ikh preduprezhdeniya [Structure of complications of «open» draining operations with pancreatonecrosis and the possibility of their prevention]. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical Almanac], 2013, no. 5 (28), pp. 87–91. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Deluca J., Gatscher B., Tappeiner L., Pichler M., Eisendle K. Direct comparison between negative wound pressure therapy and negatively charged polystyrene microspheres in wound bed preparation for split skin grafting in two large symmetric whole circumference leg ulcers, a single patient experience. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 2015, no. 29 (8), pp. 1649–1651. doi: 10.1111/jdv.12527

8. Hafner J., Läuchli S., Bruckert S., Nobbe S., Moehrl M., Löser C. Split skin graft «from scalp to scalp» for repairing large surgical defects. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2015, no. 13 (9), pp. 937–940. doi: 10.1111/ddg.12765.

9. Vege sack E.C., Fick S., Czarnecka A., Radant K., Marsch W.C., Stadie V. Successful wound closure using artificial dermis and split-skin grafting in deep bilateral scalp necrosis caused by giant cell arteritis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2015, no. 13 (6), pp. 591–593. doi: 10.1111/ddg.12558.

10. Wollina U., Heinig B., Stelzner C., Hansel G., Schönlebe J., Tchernev G., Lotti T. The role of complex treatment in mixed leg ulcers. A case report of vascular, surgical and physical therapy. *Open access macedonian journal of medical sciences*, 2018, no. 6 (1), pp. 67–70. doi: 10.3889/oamjms.2018.023.

Контактная информация

Павленко Илья Викторович – ординатор хирургического отделения городской клинической больницы № 30 Московского района, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru