

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ АНАЭРОБНЫМИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Научно-информационный Центр ООО «АБОЛмед»

ВВЕДЕНИЕ

Анаэробные грамотрицательные бактерии (АГОБ), среди которых наиболее важное клиническое и микробиологическое значение имеют представители *Bacteroides* spp., – возбудители тяжелых, преимущественно эндогенных инфекций малого таза, легких, плевральной и брюшной полостей, мягких тканей, центральной нервной системы.

Проблема номер один среди заболеваний, вызванных АГОБ – инфекции, опосредованные группой *Bacteroides fragilis*, включающую следующих представителей: *B.fragilis*, *B.distasonis*, *B.ovatus*, *B.thetaiotaomicron* и *B.vulgatus*. Всегда имеющийся эндогенный резервуар *Bacteroides fragilis* в желудочно-кишечном тракте определяет этиологическую роль этих микробов при интраабдоминальных инфекциях, парапроктитах и инфекциях малого таза у женщин. Неудачи антибиотикотерапии нозологий, вызванных *Bacteroides fragilis*, обусловлены продукцией большинством штаммов бактерий бета-лактамаз, разрушающих пенициллины и другие бета-лактамы антибиотики.

Еще две группы клинически значимых АГОБ, также являющихся частью нормальной микрофлоры слизистых (ЖКТ, вагинальная флора, флора полости рта) – это *Prevotella* spp., (образующие пигмент - *P.melaninogenica*, *P.intermedia*, и не образующие пигмент - *P.oralis*, *P.oris*) и *Porphyromonas* spp. (*Porphyromonas assaccharolytica*). Эти возбудители определяют течение ряда тяжелых, осложненных инфекций нижних дыхательных путей (деструктивная пневмония, абсцессы, гангрены легких, эмпиема плевры, аспирационная пневмония), хронических синуситов, абсцессов мозга, инфекции мягких тканей (укусы человека), одонтогенных инфекций и остеомиелита. *Prevotella bivius* и *Prevotella disiens* актуальны как этиологический субстрат гинекологических инфекций.

В таблице 1 представлены количественный состав аэробной и анаэробной флоры человека и основные представители анаэробных микроорганизмов в зависимости от локализации.

Таблица 1. Количественные и некоторые качественные показатели нормальной микрофлоры человека (4, 5).

	Аэробы, на 1 г содержимого или секрета	Анаэробы, на 1 г содержимого или секрета	Важнейшие анаэробы
Кожа	Вариабельно от $<10^2/\text{см}^2$ до $>10^4/\text{см}^2$	Вариабельно от $<10^3/\text{см}^2$ до $>10^5/\text{см}^2$	<i>P.acne</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Ротовая полость	10^{8-9}	10^{9-11}	<i>Prevotella</i> spp. (пигментообразующие), <i>Fusobacterium</i> spp.
Верхние отделы ЖКТ	10^{2-5}	10^{3-7}	Группа <i>B.fragilis</i>
Нижние отделы ЖКТ	10^{5-9}	10^{10-12}	<i>Clostridium</i> spp.
Влагалище	10^8	10^9	<i>B.bivius</i> , <i>B.disiens</i>

Моноинфекции, вызванные АГОБ, встречаются редко. Как правило, анаэробы являются составляющими микробных ассоциаций, когда при микробиологическом исследовании выделяют 5-10 штаммов различных возбудителей. Вырабатывая бета-лактамазы, разрушающие пенициллины и цефалоспорины, АГОБ эффективно «защищают» другие, в том числе чувствительные к бета-лактамам, бактерии от действия антибиотиков. Характер флоры будет зависеть, прежде всего, от локализации очага, а также от предшествующей антибактериальной терапии и внебольничном или госпитальном происхождении инфекции.

Сложности терапии АГОБ-опосредованных инфекций связаны, прежде всего, с антибиотикорезистентностью, полимикробной природой процесса и «синергизмом» бактерий в ассоциациях (6).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АГОБ

Ввиду относительно медленного роста АГОБ часто выделяются из хронических очагов инфекции (12).

АГОБ - возбудители вторичных инфекций центральной нервной системы: абсцессов головного мозга, гнойного менингита, эпидуральных абсцессов. Наиболее вероятные источники диссеминации – гнойные средние отиты, мастоидиты, синуситы (инфекция распространяется *per continuitatum*),

одонтогенные и внутрилегочные очаги (инфекция распространяется гематогенным путем).

АГОБ определяют тяжесть и резистентность к лечению патологии ЛОР-органов. При остром синусите, возникающем как осложнение перидонтальной инфекции, АГОБ высеваются в 10% случаев; при хроническом синусите – уже в 67%. При диссеминации микробов по богатым анастомозами венам на лице возможно развитие анаэробных орбитальных целлюлитов, менингитов, синус-тромбозов, эпи- и субдуральных абсцессов (7, 17).

Этиология острых и хронических тонзиллитов, паратонзиллярных абсцессов тесно связана с грамотрицательными анаэробами. Так, *Prevotella* spp. в сочетании с аэробами – стрептококками, стафилококками, грамотрицательными бактериями - высеваются из абсцессов миндалин или заглоточных абсцессов, а также при ангине Винсента (7).

При гнойно-деструктивных заболеваниях легких – аспирационной пневмонии (2), деструктивной пневмонии, абсцессах, гангрене легкого, эмпиеме плевры, анаэробы в составе полимикробных ассоциаций определяют лизис, деструкцию легочной паренхимы, а выраженная среди АГОБ способность к выработке бета-лактамаз – устойчивость к терапии.

Наличие естественного резервуара АГОБ в просвете ЖКТ - важнейший фактор контаминации анаэробами брюшной полости при травме стенки, при повышении давления в просвете или некрозе (инфаркте) кишечника. Анаэробные бактерии – одни из основных возбудителей послеоперационных инфекций в колопроктологии (3).

Этиология гинекологических инфекций – это полимикробные ассоциации грамположительных и грамотрицательных бактерий и кокков с АГОБ. Анаэробы определяют течение послеродового эндометрита и септического аборта, сальпингоофорита, tuboовариальных абсцессов, пельвиоперитонита и ряда серьезных осложнений, таких, как пельвиоцеллюлит, септический тромбофлебит вен малого таза, пиометра и амнионит (12). Велико значение этих возбудителей при «амбулаторных» гинекологических инфекциях – бактериальном вагинозе и бартолините.

АГОБ можно выделить при бактериальной экземе, инфекциях кисти и пальцев (различных формах панариция), пиодермии, гидрадените. При длительно существующих или прогрессирующих инфекциях у больных на фоне синдрома диабетической стопы – диабетических язвах, гангренах – среди возбудителей в микробных ассоциациях в подавляющем большинстве случаев присутствуют АГОБ «Злокачественность» течения инфекционно-трофических поражений кожи при посттромбофлебитическом синдроме также обусловлена анаэробами. Медленный рост колоний АГОБ, микробная устойчивость к терапии и наличие локальной ишемии приводят к постепенному поражению глубжележащих слоев мягких тканей и кости с развитием (14). АГОБ рассматриваются как этиологический фактор некротизирующих целлюлитов, фасцитов (вместе с *S.pyogenes*),

крепитирующего и синергидного целлюлитов, анаэробного миозита, мионекроза или газовой гангрены, инфекций у ожоговых больных, осложненных укушенных ран, абсцессов кожи и подкожной клетчатки, маститов (8, 13).

АГОБ определяют течение посттравматических остеомиелитов и артритов, остеомиелита у пациентов на фоне сосудистых или нейротрофических нарушений (14).

Бактериемия, вызванная анаэробными бактериями, встречается в 5-15%. В большинстве случаев удается выделить представителей группы *B.fragilis* (60-75%). Летальность при анаэробном сепсисе составляет 15-30% (9).

Существует ряд факторов, предрасполагающих к развитию инфекций, опосредованных АГОБ: онкологические процессы (распадающиеся опухоли толстого кишечника, бронхов, головы и шеи часто осложняются анаэробными инфекциями), заболевания крови, инфекционные осложнения в трансплантологии, сахарный диабет, нарушения системной гемодинамики и периферического кровотока, прием кортикостероидов, аспленизм, послеоперационный период у гинекологических больных.

Массивные поражения мягких тканей у больных с политравмой, открытыми переломами, особенно на фоне нарушений регионарного кровотока, обширные аваскулярные некрозы тканей, повреждение стенки кишечника и контаминация брюшной полости, участки гиповентиляции легочной паренхимы (ателектазы, химический пневмонит) - при всех указанных ситуациях возникают условия, благоприятствующие развитию анаэробных микроорганизмов. Между аэробными и анаэробными бактериями существует определенный симбиоз – первые как бы подготавливают субстрат для анаэробов, в ходе роста и развития которых значительно повреждаются местные и системные защитные механизмы макроорганизма (6).

На рисунке 1 представлены важнейшие локализации инфекционных процессов и источники анаэробного сепсиса, вызванных АГОБ, в зависимости от конкретного возбудителя.



Рис. 1. Взаимосвязь между источником АГОБ и вызываемыми ими инфекционными процессами.

ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ АГОБ

Важным этапом верификации анаэробных инфекций является лабораторная диагностика. Во избежание получения ложных результатов нет необходимости в заборе материала из некоторых анатомических областей и исследовании на анаэробы в следующих биологических субстратах:

1. Кале и мазках из прямой кишки,
2. Содержимом и секрете (мазки) из носо- и ротоглотки,

3. Моче, взятой для анализа по общим правилам и моче из катетера,
4. Мазках и содержимом из влагалища и цервикального канала,
5. Материале из поверхностных ран и абсцессов, собранном без соблюдения определенных инструкций (по общим правилам, не позволяющим полностью исключить контаминацию «поверхностной» флорой),
6. Материале из стом (колостом), из брюшной полости и ран брюшной стенки, контаминированный фекалиями.
7. Мокроте и материале, полученном при бронхоскопии (без соблюдения определенных инструкций и приемов, например, без использования «ловушек» для анаэробов).

Следует также избегать контаминации материала для микробиологического исследования «посторонней» эндогенной флорой. Это относится к диагностике раневой инфекции, других инфекций кожи и мягких тканей, ВЗОМТ или вагинозов.

В таблице 2 представлены основные методы получения материала для микробиологического исследования на анаэробы. Однако прежде, чем их использовать, желательно оценить каждый из методов с точки зрения «риск/польза» для пациента.

Аспирационная биопсия позволяет получить материал практически из любого органа и ткани (особенно из органов и полостей, где в норме содержимое стерильно): из полостей суставов, спинальную жидкость, перитонеальный экссудат, кровь или мочу. Одно из важнейших требований к выполнению пункции – тщательная дезинфекция кожи или слизистых до процедуры.

Заслуживает внимание классический биопсийный метод. В данном случае для исследования доставляется блок ткани, где сохранены патогистологическая структура «ткань-возбудитель». Желательно тотчас помещать кусочки тканей в герметично закрывающиеся банки, чашки Петри, а затем в пластиковые пакеты, в которых поддерживались бы анаэробные условия (5, 16).

В тех случаях, когда транспортные системы для анаэробов - специальные приспособления, в которых поддерживаются анаэробные условия за счет наполнения их углекислым газом, водородом или азотом и имеется индикатор кислорода (16) - недоступны, успех последующего микробиологического исследования зависит от незамедлительности доставки материала в лабораторию.

Таблица 2. Методы получения материала для микробиологического исследования и верификации анаэробных микроорганизмов (5).

Очаг инфекции	Метод
Полости абсцессов или анатомические полости (грудная, брюшная, полости суставов)	<ul style="list-style-type: none"> • Аспирация содержимого шприцем* • При предполагаемой операции- на операционном столе пункция и аспирация содержимого (после тщательной обработки операционного поля) • Взятие мазков (при наличии специальных транспортных сред)
Мягкие ткани и кости	<ul style="list-style-type: none"> • Биопсия (в дальнейшем поместить материал в анаэробные условия)** • Материал, получаемый при кюретаже (в дальнейшем поместить материал в анаэробную среду)**
Среднее ухо	Аспирация содержимого после тщательной дезинфекции наружного слухового прохода и барабанной перепонки; при перфорации последней – удаление отделяемого с поверхности и аспирация через перфоративное отверстие*
Легкие	<ul style="list-style-type: none"> • Транстрахеальная аспирация (10, 15) • Трансторакальная пункция абсцессов и аспирация содержимого • Защищенная браш-биопсия при бронхоскопии
Полость плевры	Аспирация содержимого эмпиемы при торакоцентезе*
Мочевой пузырь, мочевыводящие пути	Надлобковая пункция и аспирация*
Женские половые органы	Кульдоцентез после дезинфекции половых путей

* - собственно шприц (с аспиратором) является транспортной системой для доставки материала в лабораторию; после пункции следует немедленно закрыть кончик иглы резиновой пробкой; существует мнение, что ввиду диффузии воздуха через пластиковую стенку шприца, аспират должен доставлен в лабораторию в течение 30 мин;

** - использование чашек Петри, помещаемых в специальные запечатываемые пластиковые пакеты, или стерильных герметичных банок (с питательной средой или без) – одно из условий качественной доставки материала для последующего исследования на анаэробы.

ЭТАПЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Этап, предшествующий культуральному исследованию – окраска по Граму и микроскопия, позволяет на ранних этапах получить предварительную информацию о качестве материала и возбудителях. Последняя информация расширяет представления о природе болезни и может служить базисом для выбора антимикробного препарата.

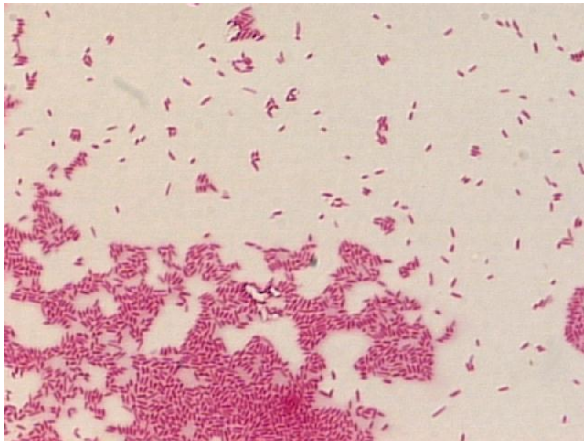


Рис. 2. *Bacteroides fragilis*.

Имеющиеся в настоящее время коммерческие тест-системы позволяют провести верификацию возбудителей на основании биохимических тестов, (5, 16).

Верификация анаэробных возбудителей по определению их метаболитов проводится с использованием газо-жидкостной хроматографии.

Сравнительно дорогие, но прецизионные методы – полимеразный тест (PCR) и определение специфичных нуклеиновых кислот.

Определение чувствительности к антибиотикам в случае анаэробной грамотрицательной инфекции имеет меньшее значение, чем эти же данные для аэробных бактерий, поскольку такое свойство, как полирезистентность, широко представлено среди этой группы возбудителей. Стандартный набор для определения чувствительности АГОБ должен включать пенициллин, пенициллины расширенного спектра (ампициллин), пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз, хлорамфеникол, цефалоспорины второго

поколения (цефокситин), метронидазол, новые фторхинолоны и карбапенем.

Причины устойчивости АГОБ к антибиотикам кроются не только в способности к выработке бета-лактамаз, но и в других, более сложных, механизмах. Несмотря на это, ряд авторов полагают, что скрининг изолятов АГОБ на бета-лактамазную активность – ценный диагностический показатель (11).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение анаэробной инфекции нацелено на:

1. Нейтрализацию токсинов бактерий,
2. Создание местных условий, препятствующих размножению анаэробов,
3. Ограничение распространения инфекции.

Применение различных средств интра- и экстракорпоральной детоксикации, основанных на гемодилюции, связывании и выведении токсинов, сорбционных методах, помогают элиминировать токсины.

Второе требование к лечению анаэробных инфекций – создание аэробных условий с минимальным питательным субстратом для микроорганизмов. В основном, достичь этого удается с помощью различных хирургических вмешательств – некрэктомии, широкого вскрытия и санации очагов, адекватного дренирования, а также путем восстановления нормальной тканевой перфузии и оксигенации.

К сожалению, до настоящего времени в литературе нет данных доказательных исследований, объективно определяющих положительный эффект гипербарической оксигенации в лечении инфекций, вызванных АГОБ.

Антибактериальная терапия - важнейшая и неотъемлемая часть рациональной этиопатогенетической терапии анаэробных инфекций. Поскольку в большинстве клиник и отделениях хирургической инфекции микробиологическая диагностика анаэробных грамотрицательных инфекций, соответствующая стандартам, недоступна ввиду сложностей получения, транспортировки и культивирования анаэробов и сравнительно высокой стоимости, антимикробная терапия носит эмпирический характер.

Моноинфекция, вызванная АГОБ встречается редко. Чаще из очага выделяется ассоциации микроорганизмов, включающие как анаэробных, так и аэробных возбудителей. Этот факт еще раз подтверждает положение о своеобразном синергизме между анаэробами и аэробами. Поэтому, не рационально использовать монотерапию антианаэробными препаратами, например, метронидазолом. Планируя антимикробную терапию, нельзя не

учитывать факт высокой резистентности АГОБ к широко используемым в клинике незащищенным пенициллинам и цефалоспорином (1, 3).

Недоучет того, что АГОБ являются представителями нормальной микрофлоры ЖКТ, кожи и слизистых и «злоупотребление» антибиотиками может привести к нарушению нормального биоценоза и трудно корригируемым нежелательным последствиям.

Поскольку инфекция, вызванная АГОБ, может протекать подостро и переходить в хроническую, одним из факторов эффективности антибиотикотерапии становится фармакокинетика препаратов – высокая биодоступность и способность проникать в очаг инфекции.

В таблице 3 представлены препараты, используемые для лечения инфекций, вызванных АГОБ.

Таблица 3. Антимикробные препараты, используемые для лечения инфекций различной локализации, вызванных АГОБ.

Препарат	Возможные комбинации	Локализация инфекции
Пенициллины		
Амоксициллин/клавуланат (ЛИКЛАВ®)		Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, Инфекции МВП, Интраабдоминальные инфекции, Инфекции кожи и мягких тканей, Инфекции малого таза***
Ампициллин/сульбактам		Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, Инфекции МВП, Интраабдоминальные инфекции, Инфекции кожи и мягких тканей
Тикарциллин/клавуланат*		Инфекции нижних дыхательных путей, Осложненные инфекции МВП, Интраабдоминальные инфекции, Инфекции малого таза***, Инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов, Сепсис

Таблица 3. (продолжение).

Препарат	Возможные комбинации	Локализация инфекции
Пенициллины		
Пиперациллин/тазобактам*		Осложненные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, Инфекции кожи и мягких тканей (в том числе диабетические язвы), Осложненные инфекции малого таза***, Послеродовые осложнения, Интраабдоминальные инфекции (перитониты различной локализации, абсцессы печени), Осложненные инфекции МВП
Цефалосприны		
Цефокситин (АНАЭРОЦЕФ®) (эффективен при инфекции, вызванной возбудителями из группы <i>B. fragilis</i>)	Метронидазол	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в том числе осложненные), Инфекции МВП, Интраабдоминальные инфекции, Инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов, Инфекции малого таза***, послеродовые осложнения
Цефоперазон/сульбактам (СУЛЬПЕРАЦЕФ®) (эффективен при инфекциях, вызванных АГОБ – продуцентами бета-лактамаз, а также смешанной, анаэробно-аэробной инфекции)		Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в т.ч. осложненные), Осложненные инфекции МВП, Интраабдоминальные инфекции, Инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов, Инфекции малого таза*** Сепсис (в т.ч. нозокомиальный)
Цефотетан (длительный период полувыведения, вводится 1 раз в сутки)	Метронидазол	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, Инфекции МВП, Интраабдоминальные инфекции, Инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов
Цефметазол (вводится 2 р в сутки)	Метронидазол	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в том числе осложненные), Инфекции МВП, Интраабдоминальные инфекции, Инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов

Таблица 3. (продолжение).

Препарат	Возможные комбинации	Локализация инфекции
Карбапенемы		
Меропенем* (МЕРОПЕНАБОЛ®)		Осложненные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, Тяжелые инфекции кожи и мягких тканей, Осложненные инфекции малого таза***, Послеродовые осложнения, Тяжелые интраабдоминальные инфекции (абдоминальный сепсис), Осложненные инфекции МВП, Сепсис (в т.ч. нозокомиальный), Инфекции ЦНС
Имипенем/циластатин*		Осложненные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, Тяжелые инфекции кожи и мягких тканей, Осложненные инфекции малого таза***, Послеродовые осложнения, Тяжелые интраабдоминальные инфекции (абдоминальный сепсис), Осложненные инфекции МВП, Сепсис
Нитроимидазолы		
Метронидазол**	Пенициллины	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, Инфекции МВП, Интраабдоминальные инфекции, Инфекции кожи и мягких тканей, Инфекции малого таза***
	Цефалоспорины II	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, Инфекции МВП, Интраабдоминальные инфекции, Инфекции кожи и мягких тканей, Инфекции малого таза***
	Цефалоспорины III поколения, Цефалоспорины IV поколения*	Осложненные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, Тяжелые инфекции кожи и мягких тканей, Осложненные инфекции малого таза***, Послеродовые осложнения, Тяжелые интраабдоминальные инфекции (абдоминальный сепсис), Осложненные инфекции МВП, Сепсис, Инфекции ЦНС

Таблица 3. (продолжение).

Препарат	Возможные комбинации	Локализация инфекции
Линкозамиды		
Клиндамицин (5-10% штаммов <i>B. fragilis</i> резистентны к препарату; также противопоказан лицам, у которых в анамнезе явления антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита)	Пенициллины, Цефалоспорины	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, Инфекции МВП, Послеродовые осложнения, Интраабдоминальные инфекции, Инфекции кожи и мягких тканей (в том числе диабетическая стопа), Инфекции малого таза****
Фторхинолоны		
Моксифлоксацин (IV поколение фторхинолонов)	Макролиды, Доксициклин, Линкозамиды (Клиндамицин), , Метронидазол	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, Инфекции ЦНС, Инфекции МВП, Интраабдоминальные инфекции, Инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов (в том числе диабетическая стопа), Инфекции малого таза*****
Препараты других групп		
Хлорамфеникол (ввиду выраженной гематотоксичности следует рассматривать как препарат второго ряда)		Инфекции ЦНС, Осложненные инфекции малого таза, Интраабдоминальные инфекции, Газовая гангрена, Инфекции кожи и мягких тканей

*- применяются для лечения тяжелых форм (в т.ч. нозокомиальной) инфекции различной локализации, эффективны в качестве монотерапии,

** - редко применяется в качестве монотерапии; наилучшие сочетания - бета-лактамы антибиотики,

*** - при терапии ВЗОМТ рекомендуется сочетание бета-лактамов с доксициклином или макролидами,

**** - схемы терапии ВЗОМТ включают комбинацию клиндамицина с аминогликозидами (парентерально),

***** - схемы терапии ВЗОМТ включают комбинацию фторхинолона с метронидазолом.

ПРОФИЛАКТИКА

Рациональная профилактика инфекций, вызванных АГОБ, сводится к следующему:

во-первых, использование антибиотикопрофилактики при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости (особенно в колопроктологии), в акушерстве и гинекологии значительно снижает частоту АГОБ-опосредованных послеоперационных инфекционных осложнений,

во-вторых, адекватная комплексная терапия острой инфекции успешно предупреждает хронизацию и характерное для анаэробной неклостридиальной неспорообразующей инфекции «углубление» процесса (диабетическая язва стопы – остеомиелит; деструктивная пневмония – абсцесс легкого и эмпиема плевры),

в-третьих, у тяжелых, ослабленных больных, а также пациентов, находящихся на ИВЛ, эффективной профилактикой поражения легких является предупреждение аспирации содержимого ротоглотки, пищевода и желудка.

Используемая литература:

1. Appelbaum P.C., Spangler S.K., Jacobs M.R. Susceptibilities of 394 *Bacteroides fragilis*, non-*B. fragilis* group *Bacteroides* species, and *Fusobacterium* species to newer antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 Jun; 35(6): 1214-8.
2. Bartlett J.G., Gorbach S.L., Finegold S.M. The bacteriology of aspiration pneumonia. *Am J Med* 1974 Feb; 56(2): 202-7.
3. Bohnen J.M., Solomkin J.S., Dellinger E.P., et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. *Arch Surg* 1992 Jan; 127(1): 83-9; discussion 89.
4. Brook I. Indigenous microbial flora of humans. In: *Surgical Infectious Diseases*. 3rd ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1995:37.
5. Brook I. *Pediatric anaerobic infection: diagnosis and management*. 2nd ed. St Louis, Mo: Mosby; 1989.
6. Brook I. Enhancement of growth of aerobic and facultative bacteria in mixed infections with *Bacteroides* species. *Infect Immun* 1985 Dec; 50(3): 929-31.
7. Brook I., Thompson D.H., Frazier E.H. Microbiology and management of chronic maxillary sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994 Dec; 120(12): 1317-20.
8. Brook I., Frazier E.H. Clinical and microbiological features of necrotizing fasciitis. *J Clin Microbiol* 1995 Sep; 33(9): 2382-7.
9. Brook I. Anaerobic bacterial bacteremia: 12-year experience in two military hospitals. *J Infect Dis* 1989 Dec; 160(6): 1071-5.
10. Brook I. Percutaneous transtracheal aspiration in the diagnosis and treatment of aspiration pneumonia in children. *J Pediatr*. 1980; 90:1000.

11. Bourgault A., Rosenblatt J. Characterization of anaerobic gram-negative bacilli by using rapid slide tests for beta-lactamase production. *J. Clin. Microbiol.* 1979; 9: 654.
12. Finegold S.M. *Anaerobic Bacteria in Human Disease*. Orlando, Fla: Academic Press Inc; 1977.
13. Goldstein E.J., Citron D.M., Finegold S.M. Role of anaerobic bacteria in bite-wound infections. *Rev Infect Dis* 1984 Mar-Apr; 6 Suppl 1: S177-83.
14. Lewis R.P., Sutter V.L., Finegold S.M. Bone infections involving anaerobic bacteria. *Medicine (Baltimore)* 1978 Jul; 57(4): 279-305.
15. Pecora D. A method of securing uncontaminated tracheal secretions for bacterial examination. *J. Thorac. Surg.* 1959; 37: 653.
16. Summanen P., Baron E.J., Citron D.M. *Wadsworth anaerobic bacteriology manual*. 5th ed. Belmont, Calif: Star Publishing; 1993.
17. Tuner K., Nord C.E. Betalactamase-producing microorganisms in recurrent tonsillitis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1983; 39: 83-5.