

**ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ  
ТА ФЕНОТИПОВЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ  
РЕЗИСТЕНТНОСТІ У МІКРООРГАНІЗМІВ РОДИНИ  
ENTEROBACTERIACEAE – ЗБУДНИКІВ РАНОВИХ ІНФЕКЦІЙ**

<sup>1</sup>Комунальне неприбуткове підприємство «Київська обласна клінічна лікарня» (м. Київ)  
<sup>2</sup>ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України»  
(м. Київ)

vika.ptch@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом НДР «Вивчення біологічних властивостей музейних та сучасних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів – збудників ранових інфекцій», № державної реєстрації 0119U0020141.

**Вступ.** Пацієнти хірургічного профілю з гнійно-запальними захворюваннями складають 35-45%, післяопераційні гнійні ускладнення виникають у 24-30% випадків [1,2]. На частку інфекцій хірургічної рани припадає до 15% усієї кількості внутрішньолікарняних інфекцій. Летальність при хірургічній гнійній інфекції становить від 40 до 75% [3,4,5].

Інфікування рани у хворих відбувається найчастіше умовно патогенними мікроорганізмами, які володіють стійкістю до різних груп антибіотиків [5,6,7]. Резистентність основних збудників до найбільш часто вживаних антибактеріальних препаратів може досягати 70-100% [8]. Видовий спектр збудників інфекційних ускладнень і їх антибіотикочутливість залежать від кліматичних і регіональних особливостей, від антибактеріальних препаратів, які застосовуються у відділеннях [9].

Бактерії родини *Enterobacteriaceae* – найбільш поширені збудники нозокоміальних інфекцій в стаціонарах Європи, їх ідентифікація за останні 10 років складає 28,6-32,4%. *K. pneumoniae* та *E. cloacae* полірезистентні до антибіотиків різних груп і тому належать до найбільш проблемних збудників нозокоміальних інфекцій – ESKAPE [10,11]. Згідно результатів досліджень в Росії стійкість ентеробактерій до цефалоспоринових антибіотиків в 2008 р. перевищувала 50% та була обумовлена продукцією штамми бета-лактамаз розширеного спектру дії (ESBL), за даними російського багатоцентрового дослідження «МАРАФОН» в 2015-2016 рр. стійкість до цефалоспоринових ентеробактерій складала 78,4%, продукція ESBL виявлена у 67,8% штамів [11]. Резистентність до карбапенемів була в межах від 6,9% до 23,6% [12].

**Мета дослідження.** Вивчення видового складу збудників ранових інфекцій у хворих хірургічного профілю та визначення чутливості до антибіотиків родини *Enterobacteriaceae*.

**Об'єкт і методи дослідження.** Об'єктами досліджень були 103 штами умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених з ран пацієнтів, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня».

Посів біологічного матеріалу здійснювали на селективні та диференційно-діагностичні поживні середовища: 5% кров'яний агар, середовище Ендо,

жовточно-сольовий агар, ентерококагар, середовище Сабуро, цукровий бульйон. Посів здійснювали кількісним методом секторного посіву за Голдом [9-12]. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили до виду і типу загальноприйнятими методами [13]. У деяких випадках для остаточної ідентифікації ентеробактерій використовували API 20 E (*BioMerieux*, Франція) або мікробіологічний аналізатор VITEK 2 Compact System виробництва *BioMerieux*, Франція.

Вміст умовно патогенних мікроорганізмів (УПМ) у досліджуваному матеріалі визначали кількістю колонієутворюючих одиниць в 1 г (КУО/г) або в 1 мл біологічного матеріалу. Критерієм діагностичної значущості для УПМ вважали  $10^5$  та вище КУО в 1 мл (г) матеріалу.

Контроль якості застосованих середовищ проводився відповідно до Інформаційного листа «Бактеріологічний контроль поживних середовищ» [14].

Вивчення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків здійснювали диско-дифузійним методом на середовищі Мюллер-Хінтона (*BioMerieux*, Франція). Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків проводили згідно рекомендацій EUCAST-2019 року [15]. У деяких випадках для визначення чутливості до антибіотиків застосовували мікробіологічний аналізатор VITEK 2 Compact виробництва *BioMerieux*, Франція.

Контроль якості середовищ та дисків з антибіотиками проводили з застосуванням еталонного штаму *E. coli* ATCC 25922.

Визначення β-лактамаз розширеного спектру дії у ентеробактерій: ентеробактерії, які проявляли стійкість до цефалоспоринових III покоління, а саме до цефотаксиму, цефтріаксону та цефтазідиму, вивчали на наявність ESBL (бета-лактамаз розширеного спектру). Дослідження проводили методом «подвійних дисків», використовуючи комерційні диски з цефалоспоринами III покоління й з амоксициліном/клавуланатом [16].

Позитивним результатом вважали появу зони синергії між дисками з цефалоспоринами та амоксицилін/клавуланатом, та/або збільшення зони затримки росту навколо дисків з цефалоспоринами у присутності клавуланату  $\geq 5$  мм.

Визначення цефалоспориноз С у ентеробактерій: для визначення цефалоспориноз С (AmpC) використовували методику AmpC-дисків з Тріс-ЕДТА [17]. В даній методиці активність цефалоспориноз штам-продуцента визначають за допомогою антибіотика-індуктора (цефокситин) та контрольного штаму,

з відомою чутливістю до цефокситину (*E. coli* ATCC 25922).

Визначення карбапенемаз типу KPC (карбапенемази *Klebsiella pneumoniae*) у ентеробактерій.

Визначення штамів ентеробактерій – продуцентів карбапенемаз *Klebsiella pneumoniae* (KPC) проводили за методикою подвійних дисків з фенілбороною кислотою [17].

Аналіз антибіотикорезистентності виділених мікроорганізмів проводили за допомогою комп'ютерної програми WHO-NET 5.6.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Було досліджено 103 штамів УПМ, виділених з ран у пацієнтів, які перебували на лікуванні в хірургічному відділенні КНПКОР «Київська обласна клінічна лікарня». Серед цієї групи мікроорганізмів переважали стафілококи – 45,6%, з них 17 штамів визначені як *S. aureus*, а 30 як коагулазо-негативні стафілококи (CNS), представники родини *Enterobacteriaceae* – 34,9%. Неферментуючі грамнегативні бактерії склали 15,5% від всіх виділених штамів. Частка штамів ентерококів – 3,9%. Серед ентеробактерій (рис.) найбільшу кількість становили представники виду *E. coli* – 47,2%, *Klebsiella pneumoniae* – 33,3%. *Enterobacter cloacae* було виділено 4 штами (11,1%) та 3 штами *Proteus mirabilis* (8,3%).

При визначенні чутливості до антибіотиків штамів ентеробактерій (табл. 1) встановлено, що з аміноглікозидних антибіотиків найбільш активним був нетілміцин (66,7±7,9%), ніж амікацин і гентаміцин (22,2±6,9 та 38,9±8,1% чутливих штамів відповідно) ( $p < 0,05$ ).

За активністю триметоприм/сульфаметаксазол не відрізнявся від нетілміцину. Доксидин проявляв таку ж активність як нетілміцин (62,5±12,1%). З цефалоспоринів більша інгібуюча дія визначена у цефотаксиму (47,2±8,3%), ніж у цефепіму (22,2±6,9%) ( $p < 0,05$ ), активність у цефтриаксону та цефтазидиму не відрізнялась від цефепіму і становила 27,8±7,5 та 25,0±7,2% чутливих штамів відповідно.

Встановлена низька чутливість до фторхінолонів: відсоток чутливих штамів був в межах 22,2±6,9 – 16,7±6,2%.

Всі штами були стійкі до ампіциліну. 41,7±8,2% штамів були чутливими до імipенему та меропенему.

Нами було проведено вивчення поширеності різних типів бета-лактамаз серед штамів ентеробактерій, виділених з ран у пацієнтів, які перебували в хірургічному відділенні КНПКОР «Київська обласна лікарня». З досліджених 36 штамів у 19 (52,8±8,3%) виявлений синтез бета-лактамаз, з них 9 (25,0±7,2%) проявляли комбіновані фенотипи і були продуцентами 2 або 3 різних типів ферментів одночасно (табл. 2, табл. 3).

Найбільш поширеними серед досліджених нами штамів ентеробактерій були цефалоспоринази, до яких відносять бета-лактамази розширеного спектру (ESBL), виявлені у 44,4±8,3% штамів, та цефалоспоринази С (AmpC) – 11,1±5,2% штамів-продуцентів. За даними літератури відмінність даних ферментів полягає у тому, що штами-продуценти ESBL, на відміну від продуцентів AmpC, в основному чутливі до інгібітор-захищених антибіотиків (амокси-

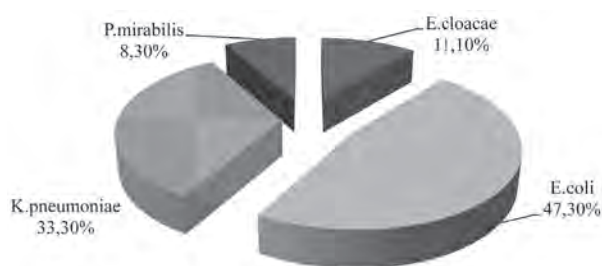


Рисунок – Видовий склад ентеробактерій, виділених з ран у пацієнтів, які перебували на лікуванні в хірургічному відділенні КНПКОР «Київська обласна лікарня» (%).

Таблиця 1 – Рівні чутливості до антибіотиків штамів ентеробактерій

Антибіотики	Розподіл за чутливістю, %, n= 36		
	Стійкі	Помірно стійкі	Чутливі
Ампіцилін	100,0	0,0	0,0
Гентаміцин	36,1±8,0	25,0±7,2	38,9±8,1
Амікацин	55,6±8,3	22,2±6,9	22,2±6,9
Хлорамфенікол	47,2±8,3	0	52,8±8,3
Ципрофлоксацин	63,9±8,0	13,9±5,8	22,2±6,9
Цефотаксим	50,0±8,3	2,8±2,7	47,2±8,3
Цефтазидим	61,1±8,1	13,9±5,8	25,0±7,2
Амоксицилін/клавуланат	63,9±8,0	0	36,1±8,0
Триметоприм/сульфаметаксазол	33,3±7,9	2,8±2,7	63,9±8,0
Іміпенем	25,0±7,2	33,3±7,9	41,7±8,2
Нетілміцин	16,7±6,2	16,7±6,2	66,7±7,9
Цефепім	77,8±6,9	0	22,2±6,9
Цефтриаксон	61,1±8,1	11,1±5,2	27,8±7,5
Меропенем	30,6±7,7	27,8±7,5	41,7±8,2
Доксидин	47,2±8,3	25,0±7,2	27,8±7,5
Офлоксацин	77,8±6,9	5,6±3,8	16,7±6,2

цилін-клавуланат, цефоперазон-сульбактам, тощо), хоча існують також інгібітор-стійкі форми даних бета-лактамаз. Крім того, до субстратного спектру ESBL не входять цефаміцини (цефокситин, цефотетан), а цефалоспоринази С здатні гідролізувати дані антибіотики. Препаратами вибору для терапії інфекцій, спричинених ESBL-продукуючими штами, є інгібітор-захищені бета-лактами, а у разі виявлення AmpC – карбапенемами. Проте при цьому у разі гіперпродукції ESBL та/або AmpC штами можуть набувати резистентності і до карбапенемів.

Крім цефалоспориназ, серед штамів ентеробактерій, виділених з ран, було виявлено також штами-продуценти іншої надзвичайно клінічно важливої

Таблиця 2 – Розповсюдженість бета-лактамаз різних типів серед штамів ентеробактерій, виділених у пацієнтів з хірургічного відділення

Тип β-лактамази	Скорочена назва	Кількість штамів-продуцентів	Частка штамів-продуцентів
цефалоспоринази			
β-лактамази розширеного спектру	ESBL	16	44,4±8,3%
цефалоспоринази С	AmpC	4	11,1±5,2%
карбапенемази			
Карбапенемази <i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC	9	25,0±7,2%

**Таблиця 3 – Кількість виявлених штамів-продуцентів бета-лактамаз різних типів та їх комбінацій серед представників *Enterobacteriaceae*, виділених з рану пацієнтів з хірургічного відділення**

Фенотип Вид м/о	1 тип бета-лактамази				Комбінований фенотип			
	цефалоспори-нази		карбапене-мази		ESβL + AmpC	AmpC + KPC	ESβL + KPC	ESβL + AmpC + KPC
	ESβL	AmpC	MβL	KPC				
<i>K.pneumoniae</i> n=12	4	-	-	-			5	-
<i>E.cloacae</i> n=4	-	-	-	-		1		-
<i>E.coli</i> n=17	4	-	-	2	1		-	-
<i>P.mirabilis</i> n=3	-				1			1

групи бета-лактамаз – карбапенемаз. Для цих ферментів, що гідролізують усі бета-лактамі антибіотики, включаючи карбапенеми, на сьогодні активно вивчається співвідношення між типом карбапенемази та можливими варіантами терапії. Крім того, інформація про тип карбапенемаз має важливе значення для моніторингу циркулювання високорезистентних збудників [16].

**Таблиця 4 – Чутливість до антибіотиків штамів ентеробактерій – продуцентів різних типів бета-лактамаз та їх комбінацій, виділених з ран у пацієнтів з хірургічного відділення**

% чутливих штамів	Тип бета-лактамази	не виявлені	1 тип бета-лактамази		Комбінований фенотип			
			ESβL	KPC	ESβL + AmpC	ESβL + KPC	KPC AmpC	ESβL + AmpC + KPC
			Кількість виявлених штамів з фенотипом					
Антибіотик	17	8	2	2	5	1	1	
Ампіцилін	5,9±5,7	0		0		0	0	
Гентаміцин	47,1±12,1	37,5±17,1	50,0±35,4	50,0±35,4	20,0±17,9	0	0	
Амікацин	17,6±9,2	37,5±17,1	0	50,0±35,4	0	100	0	
Хлорамфенікол	76,5±10,3	37,5±17,1	50,0±35,4	0	40,0±21,9	0	0	
Ципрофлоксацин	35,3±11,6	12,5±11,7	0	0	20,0±17,9	0	0	
Цефотаксим	88,2±7,8	0	50,0±35,4	0	0	100	0	
Цефтазидим	52,9±12,1	0	0	0	0	0	0	
Амоксицилін/ клавуланат	64,7±11,6	12,5±11,7	50,0±35,4	0	0	0	0	
Триметоприм/ сульфаметаксазол	82,4±9,2	25,0±15,3	100	50,0±35,4	60,0±21,9	100	0	
Іміпенем	58,8±11,9	50,0±17,7	0	50,0±35,4	0	0	0	
Нітрофурантоїн	94,1±5,7	37,5±17,1	100	50,0±35,4	40,0±21,9	100	0	
Нетилміцин	76,5±10,3	75,0±15,3	100	0	60,0±21,9	0	0	
Цефепім	47,1±12,1	0	0	0	0	0	0	
Цефтриаксон	52,9±12,1	0	50,0±35,4	0	0	0	0	
Меропенем	64,7±11,6	37,5±17,1	0	50,0±35,4	0	0	0	
Доксициклін	58,8±11,9	0	0	0	0	0	0	
Офлоксацин	23,5±10,3	12,5±11,7	0	0	20,0±17,9	0	0	

Серед досліджених штамів ентеробактерій було виявлено у 25,0±7,2% штамів карбапенемази *Klebsiella pneumoniae* (KPC).

Найбільш активними продуцентами бета-лактамаз були штами *K. pneumoniae* (75% штамів); *E. coli* (41,2% до). 1 з 4 досліджених штамів *E. cloacae*, 2 з 3 штамів – *P. mirabilis* продукували дані ферменти. Відсутня продукція бета лактамаз у 17 штамів (табл. 3).

Особливу небезпеку становить поява та поширення штамів-носіїв відразу кількох типів бета-лактамаз – так званих комбінованих фенотипів. Серед досліджених штамів ентеробактерій нами було виявлено наступні комбінації бета-лактамаз: ESβL + AmpC (1 штам *E. coli* та 1 штам *P. mirabilis*), ESβL + KPC (5 штамів *K. pneumoniae*), AmpC + KPC (1 штам *E. cloacae*) та ESβL + AmpC +KPC (1 штам *P. mirabilis*) (табл. 3).

Виявлення штамів з комбінованими фенотипами свідчить про активний міжштамовий та міжвидовий обмін мобільними генетичними елементами, що кодують бета-лактамази. Особлива небезпека таких збудників полягає в тому, що через наявність одночасно кількох типів бета-лактамаз з різною субстратною специфічністю ці штами є резистентними до надзвичайно широкого спектру антибіотиків.

Порівняння чутливості до антибіотиків досліджених нами штамів ентеробактерій, що були продуцентами одного або декількох типів бета-лактамаз доводить, що тип ферменту та наявність комбінованого фенотипу суттєво впливає на рівень антибіотикорезистентності (табл. 4).

Так, найбільш чутливими до антибіотиків виявилися штами ентеробактерій, що не були продуцентами жодного типу бета-лактамаз. Для цих штамів єдиним абсолютно не ефективним антибіотиком був ампіцилін. До фторхінолонів чутливість була в межах від 23,5±10,3% до 35,3±11,6%. З цефалоспоринових антибіотиків найбільш ефективни-



ми були цефотаксим (88,2±7,8% чутливих штамів), ніж цефтріаксон, цефепім та цефтазидим,  $p < 0,05$ . З аміноглікозидів високою активністю володів нетиміцин (76,5±10,3% чутливих штамів), найменшою амікацин,  $p < 0,05$ . Іміпенем проявляв інгібуючу дію в 58,8±11,9% випадків, а меропенем в 64,7±11,6% випадків. Всі штами-продуценти ES $\beta$ L були стійкими до ампіциліну, цефалоспоринових антибіотиків, доксицикліну. Крім того продуценти ES $\beta$ L проявляли високу стійкість до фторхінолонів, амоксицилін-клавуланату, чутливими виявилися лише 12,5±11,7% штамів, що може бути пов'язано з частою наявністю на плазмідах, що несуть гени ES $\beta$ L, генетичних елементів, які зумовлюють стійкість до фторхінолонів.

Чутливість до аміноглікозидів складала 37,5±17,7 – 75,0±15,3%. До нетілміцину було більше чутливих штамів, ніж до амікацину та гентаміцину, але без достовірної різниці за даними показниками. До іміпенему та меропенему чутливими були 50,0±17,1 та 37,5±17,7% чутливих штамів відповідно.

Штами-продуценти KPC були стійкими до ампіциліну, амікацину, фторхінолонів, цефтазидиму, карбапенемів. Найвищу резистентність до антибіотиків виявлено у штамів, що були носіями комбінованих фенотипів ES $\beta$ L та/або AmpC + KPC. Штами ES $\beta$ L + KPC були стійкими до цефалоспоринових, карбапенемів, проявляли низьку чутливість до фторхінолонів (20,0±17,9% чутливих штамів), аміноглікозидів: амікацину – всі штами були стійкі, до гентаміцину – 20,0±17,9% чутливих штамів. Штам з комбінацією KPC + AmpC чутливий тільки до амікацину, цефотаксиму, триметоприм/сульфаметоксазолу, нітрофурантоїну, офлоксацину. Штам з комбінацією ES $\beta$ L + AmpC + KPC до всіх антибіотиків був стійким.

Зважаючи на високу мобільність генів бета-лактамаз, виявлення навіть незначної частки штамів-продуцентів становить загрозу швидкого поширення високорезистентних штамів в майбутньому. В той же час на сьогодні серед штамів ентеробактерій, виділених з ран у хворих хірургічного профілю, присутня значна частка штамів-продуцентів цефалоспориноз, а також карбапенемази KPC. Крім того, виявлені поодинокі штами з комбінованими фенотипами, що

проявляють високу резистентність до всіх антибіотиків.

## Висновки

1. Встановлено, що провідними збудниками ранових інфекцій у пацієнтів, які перебували в хірургічному відділенні КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» є представники родини *Enterobacteriaceae* – 34,9%. Найбільш поширеним збудником була *E. coli* (16,5%).

2. Найбільш активними антибіотиками по відношенню до ентеробактерій – збудників ранових інфекцій у хірургічних хворих був нетілміцин. З цефалоспоринових антибіотиків найбільш активний цефотаксим – 47,2±8,3%, найменш активний цефепім – 22,2±6,9% чутливих штамів. Низька чутливість виявлена до фторхінолонів (22,2±6,9 – 16,7±6,2%). 41,7±8,2% штамів були чутливими до іміпенему та меропенему.

3. Встановлено, що 52,8±8,3% штамів ентеробактерій, виділених з ран у хірургічних хворих були продуцентами бета-лактамаз, 25,0±7,2% проявляли комбіновані фенотипи. Найбільш поширеними бета-лактамазами були цефалоспоринози: ES $\beta$ L – 44,4±8,3% штамів, та AmpC – 11,1±5,2% штамів-продуцентів. 25,0±7,2% штамів були продуцентами карбапенемази *Klebsiella pneumoniae* (KPC). Найбільш активними продуцентами бета-лактамаз були штами *K. pneumoniae* (75%).

4. Підтверджено, що продуценти ES $\beta$ L виявляли стійкість до цефалоспоринових антибіотиків, фторхінолонів, проте при цьому зберігали чутливість до нетілміцину (75,0±15,3%) та меропенему (50±17,1%). Штами-продуценти карбапенемаз були стійкими до ампіциліну, амікацину, фторхінолонів, цефтазидиму, карбапенемів. Резистентність до всіх груп антибіотиків виявлено у штаму, що був носієм комбінованого фенотипу ES $\beta$ L + AmpC + KPC.

**Перспективи подальших досліджень.** На завершення підкреслимо, що в сучасному світі антибіотикорезистентність набуває пандемічного масштабу. Вивчення рівнів резистентності до антибіотиків неферментуючих мікроорганізмів – збудників ранових інфекцій у пацієнтів з хірургічними патологіями планується у найближчий час.

## Література

1. Surgical Site Infection (SSI) Event. Procedure-associated Module. European Center for Disease Control. 2016 Jan.
2. Mariievskiy VF, Salmanov AG, Doan SI. Analiz etiologichnoi struktury zbudnykiv hniino-zapalnykh infektsii u khirurgichnykh statsionarakh Ukrainy v 2008 r. Ukrainskii zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny. 2010;1(5):162-9. [in Ukrainian].
3. Calne S, editor. Identifying criteria for wound infection. Medical Education Partnership LTD; 2005. 17 p.
4. Gordinskaya NA, Sabirova EV, Abramova NV. Osobennosti vzbuditelei ranevoi infektsii u patsientov s termicheskoi travmoi. Meditsinskii almanakh. 2012;5(24):181-3. [in Russian].
5. Wound Management. Best practice guidelines in disaster situations. World Health Organisation. WHO/EHT/CPR; 2005.
6. Slyotov AM, Sivakon SV. Osobennosti vzbuditelei ranevoi infektsii v travmatologicheskome statsionare. Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013;2:65-9. [in Russian].
7. Dyachenko SV, Bobrovnikova MY, Slobodenyuk YeV. Bakteriologicheskii monitoring ranevykh infektsii v mnogoprofilnom khirurgicheskome statsionare. Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal. 2015;1:80-2. [in Russian].
8. Potochylova VV, Babak SI. Uskladneni infektsii oblasti khirurgichnogo vtruchannia ta porivnialna kharakterystyka chutlyvosti mikroorganizmiv do antybiotykyk rezervu u viddilenniakh khirurgichnogo profilii. Scientific Journal «Science Rise». 2015;8(3):47-52. [in Ukrainian].
9. Nakaz № 167 vid 5.04.2007 Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ». Kyiv: 2007. 79 s. [in Ukrainian].
10. Grigorievskaya ZV, Petukhova IN, Dmitrieva NV. Vspyska vnutribolnichnoi infektsii, vyzvannoi multirezistentnyimi (MDR) shtammami K. Pneumoniae. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal. 2014;2(62):5-8. [in Russian].
11. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Semin Respir Crit Care Med. 2015;36(1):74-84.
12. Osipov VA, Tapalskiy DV, Skleenova YeYu, Eydelshteyn MV. Metallo-beta-laktamazy gramotratsatelnykh bakteriy: rastushchaya problema v mire i v Belarusi. Meditsinskie novosti. 2013;2:84-8. [in Russian].
13. Black JA, Moland ES, Thomson KS. AmpC Disk Test for Detection of Plasmid-Mediated AmpC  $\beta$ -Lactamases in Enterobacteriaceae Lacking Chromosomal AmpC  $\beta$ -Lactamases. J. Clin. Microbiol. 2005;43(7):3110-3.

14. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Tenth Edition. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
15. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, Version 1.0, December 2013. Available from: <http://www.eucast.org>
16. Black JA, Moland ES, Thomson KS. AmpC Disk Test for Detection of Plasmid-Mediated AmpC  $\beta$ -Lactamases in Enterobacteriaceae Lacking Chromosomal AmpC  $\beta$ -Lactamases. J. Clin. Microbiol. 2005;43(7):3110-3.
17. Pournaras S, Poulou A, Tsakris A. Inhibitor-based methods for the detection of KPC carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in clinical practice by using boronic acid compounds. J Antimicrob Chemother. 2010;65(7):1319-21.

## ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ФЕНОТИПОВЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У МІКРООРГАНІЗМІВ РОДИНИ *ENTEROBACTERIACEAE* – ЗБУДНИКІВ РАНОВИХ ІНФЕКЦІЙ

Поточилова В., Руднева К., Покас О., Вишнякова Г.

**Резюме.** Пацієнти хірургічного профілю з гнійно-запальними захворюваннями складають 35-45%, післяопераційні гнійні ускладнення виникають у 24-30% випадків. На частку інфекцій хірургічної рани припадає до 15% усієї кількості внутрішньолікарняних інфекцій. Летальність при хірургічній гнійній інфекції становить від 40 до 75%.

Було досліджено 103 штамів УПМ, виділених з ран у пацієнтів, які перебували на лікуванні в хірургічному відділенні КНПКОР «Київська обласна клінічна лікарня». Серед цієї групи мікроорганізмів були представники родини *Enterobacteriaceae* – 34,9%. Неферментуючі грамнегативні бактерії склали 15,5% від всіх виділених штамів.

Провідними збудниками ранових інфекцій у пацієнтів, які перебували в хірургічному відділенні КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» представники родини *Enterobacteriaceae* – 34,9%. Найбільш поширеним збудником була *E. coli* (16,5%).

Найактивнішими антибіотиками по відношенню до ентеробактерій – був нетілміцин. З цефалоспоринових антибіотиків найбільш активний цефотаксим – 47,2±8,3%.

Встановлено, 52,8±8,3% штамів ентеробактерій, виділених з ран у хірургічних хворих були продуцентами бета-лактамаз, 25,0±7,2% проявляли комбіновані фенотипи. З бета-лактамаз були наявні цефалоспоринази: ES $\beta$ L – 44,4±8,3% штамів, та AmpC – 11,1±5,2% штамів-продуцентів. 25,0±7,2% штамів були продуцентами карбапенемази *Klebsiella pneumoniae* (KPC). Продуцентами бета-лактамаз були штами *K. pneumoniae* (75%).

Продуценти ES $\beta$ L виявили стійкість до цефалоспоринових антибіотиків, фторхінолонів, проте при цьому зберігали чутливість до нетілміцину (75,0±15,3%) та меропенему (50±17,1%). Штами-продуценти карбапенемаз були стійкими до ампіциліну, амікацину, фторхінолонів, цефтазидиму, карбапенемів. Резистентність до всіх груп антибіотиків виявлено у штаму, що був носієм комбінованого фенотипу ES $\beta$ L + AmpC + KPC.

**Ключові слова:** резистентність, фенотип, мікроорганізм, родина *Enterobacteriaceae*, фактор резистентності.

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ И ФЕНОТИПИЧНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У МИКРООРГАНИЗМОВ СЕМЕЙСТВА *ENTEROBACTERIACEAE* – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ РАНЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Поточилова В., Руднева К., Покас О., Вишнякова Г.

**Резюме.** Пациенты хирургического профиля с гнойно-воспалительными заболеваниями составляют 35-45%, послеоперационные гнойные осложнения возникают в 24-30% случаев. На долю инфекций хирургической раны приходится до 15% всего количества внутрибольничных инфекций. Летальность при хирургической гнойной инфекции составляет от 40 до 75%.

Было исследовано 103 штамма УПМ, выделенных из ран у пациентов, находившихся на лечении в хирургическом отделении КНП КОР «Киевская областная клиническая больница». Среди этой группы микроорганизмов были представители семейства *Enterobacteriaceae* – 34,9%. Неферментирующие грамнегативные бактерии составляли 15,5% от всех выделенных штаммов.

Ведущими возбудителями раневых инфекций у пациентов, находящихся в хирургическом отделении КНП КОР «Киевская областная клиническая больница» представители семейства *Enterobacteriaceae* – 34,9%. Наиболее распространенным возбудителем была *E. coli* (16,5%).

Наиболее активными антибиотиками по отношению к энтеробактериям – был нетилмицин. С цефалоспориновых антибиотиков наиболее активный цефотаксим – 47,2±8,3%.

Установлено, 52,8±8,3% штаммов энтеробактерий, выделенных из ран у хирургических больных были продуцентами бета-лактамаз, 25,0±7,2% проявляли комбинированные фенотипы. С бета-лактамаз выделялись цефалоспориназы: ES $\beta$ L – 44,4±8,3% штаммов, и AmpC – 11,1±5,2% штаммов-продуцентов. 25,0±7,2% штаммов были продуцентами карбапенемаз *Klebsiella pneumoniae* (KPC). Продуцентами бета-лактамаз были штаммы *K. pneumoniae* (75%).

Продуценты ES $\beta$ L обнаруживали устойчивость к цефалоспориновым антибиотикам, фторхинолонам, однако при этом сохраняли чувствительность к нетилмицину (75,0±15,3%) и меропенему (50±17,1%). Штаммы-продуценты карбапенемаз были устойчивыми к ампициллину, амикацину, фторхинолонам, цефтазидиму, карбапенему. Резистентность ко всем группам антибиотиков выявлено у штамма, который был носителем комбинированного фенотипа ES $\beta$ L + AmpC + KPC.

**Ключевые слова:** резистентность, фенотип, микроорганизм, семейство *Enterobacteriaceae*, фактор резистентности.

## SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL DRUGS AND PHENOTYPIC DETERMINATION OF RESISTANCE FACTORS IN MICROORGANISMS OF THE ENTEROBACTERIACEAE FAMILY – PATHOGENS OF WOUND INFECTIONS

Potochilova V., Rudneva K., Pokas O., Vishnyakova G.

**Abstract.** Surgical patients with purulent-inflammatory diseases make up 35-45%, postoperative purulent complications occur in 24-30% of cases. Surgical wound infections account for up to 15% of the total number of nosocomial infections.

Mortality in surgical purulent infection is from 40 to 75%. We studied 103 strains of UPM isolated from wounds in patients undergoing treatment in the surgical department of the KNP KOR Kyiv Regional Clinical Hospital. Among this group of microorganisms were representatives of the Enterobacteriaceae – 34.9% family. Non-fermenting gram-negative bacteria accounted for 15.5% of all selected strains.

The leading causative agents of wound infections in patients in the surgical department of the KNP KOR Kyiv Regional Clinical Hospital are representatives of the Enterobacteriaceae family – 34.9%. The most common pathogen was *E. coli* (16.5%).

The most active antibiotic for enterobacteria was netilmicin. With cephalosporin antibiotics, the most active cefotaxime is 47.2±8.3%.

It was found that 52.8±8.3% of strains of enterobacteria isolated from wounds in surgical patients were beta-lactamase producers, 25.0±7.2% showed combined phenotypes. Cephalosporinases were isolated from beta-lactamases: ESβL – 44.4±8.3% of strains, and AmpC – 11.1±5.2% of producer strains. 25.0±7.2% of the strains were producers of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC). Beta-lactamase producers were *K. pneumoniae* strains (75%).

ESβL producers showed resistance to cephalosporin antibiotics, fluoroquinolones, however, they remained sensitive to netilmicin (75.0±15.3%) and meropenem (50±17.1%). The carbapenemase producing strains were resistant to ampicillin, amikacin, fluoroquinolones, ceftazidime, carbapenem. Resistance to all antibiotic groups was detected in the strain that was the carrier of the combined phenotype ESβL + AmpC + KRS.

**Key words:** resistance, phenotype, microorganism, Enterobacteriaceae family, resistance factor.

*Рецензент – проф. Небесна З. М.  
Стаття надійшла 19.08.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-3-157-213-216

УДК 16.311.2-008.87-085.015.8:615.212.7

Фік В. Б., <sup>1</sup>Федечко Й. М., Пальтов Є. В., <sup>1</sup>Кривко Ю. Я.

## АНАЛІЗ АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ ІЗОЛЯТІВ БАКТЕРІЙ, ВИДІЛЕНИХ У ДІЛЯНЦІ ПРИШИЙКОВОЇ ЧАСТИНИ ЗУБІВ ТА ЯСЕННОГО КРАЮ НАПРИКІНЦІ ШОСТОГО І ДЕСЯТОГО ТИЖНІВ ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

<sup>1</sup>Львівська медична академія імені Андрея Крупинського (м. Львів)

fikvolodymyr@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом НДР «Морфо-функціональні особливості органів у прета постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операцій та ожирінні», державний реєстраційний номер 0120U002129.

**Вступ.** Опіоїдна залежність має ознаки епідемії та сформувалася як одна з найсерйозніших клінічних проблем сучасності [1]. Наукові дослідження спрямовані на розробку і запровадження клінічних та епідеміологічних методів діагностики, організації стоматологічної допомоги наркозалежним пацієнтам [2,3]. Мікробний спектр ротової порожнини опіоїдозалежних осіб характеризується якісним різноманіттям та кількісними характеристиками, які проявляються в достовірному переважанні кокової, анаеробної і грибової флори [4,5]. Поряд з цим, мікробна персистенція має виражений характер запального процесу в пародонті [6]. Утворення зубного нальоту (біоплівки) є одним з найбільш важливих механізмів перистування бактерій в порожнині рота [7]. Відповідно, мікробна етіологія обумовлює обґрунтоване застосування антибактеріальних засобів

[8,9,10,11,12]. З метою успішного лікування гнійно-запальних процесів необхідно якомога швидше визначити не лише склад мікрофлори, але і провести визначення її чутливості до антимікробних засобів [8,9,13,14].

Проте, і досі залишаються нез'ясовані питання щодо визначення чутливості до антибактеріальних препаратів штамів бактерій, виділених при тривалому впливі опіоїдних анальгетиків в ділянці формування мікробної біоплівки, яка відіграє важливу роль у патогенезі запальних захворювань ротової порожнини.

**Мета роботи** – визначити антибіотикочутливість ізолятів патогенних і умовно-патогенних видів мікроорганізмів, виділених у пришийковій ділянці зубів та ясенному краю порожнини рота наприкінці шостого і десятого тижнів дії опіоїдного анальгетика налбуфін.

**Об'єкт і методи дослідження.** В експерименті використано нелінійних статевозрілих щурів-самців, віком 4,5-7 міс., масою 160-255 г. З метою вибору антибактеріального препарату для корекції дисбіотичних змін, які розвиваються в ділянці пришийкової частини зубів та ясенного краю при дії опіоїда, проведено визначення антибіотикочутливості ізо-