

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРОФЛОРИ БОЙОВИХ (ВОГНЕПАЛЬНИХ ТА МІННО-ВИБУХОВИХ) РАН КІНЦІВОК

В. М. Кондратюк

Військово-медичний клінічний центр Центрального Регіону, м. Вінниця

CHARACTERISTICS OF ANTIBIOTICORESISTANCE OF MICROFLORA IN A COMBAT (THE GUN-SHOT AND THE MINE-EXPLOSION) WOUNDS OF THE EXTREMITIES

V. M. Kondratyuk

Military-Medical Clinical Centre of a Central Region, Vinnytsya

Мікробний пейзаж бойових ран змінюється у міру розвитку і медицини, і методів ведення війни. З часом, що минає після поранення, змінюються домінуючі мікроорганізми, що забруднюють бойові рани. Умовно патогенна мікрофлора, що потрапляє у рану під час пошкодження, замінюється на нозокоміальні мікроорганізми [1, 2].

За даними мікробіологічних досліджень, ці зміни виявлені ще під час війни у Кореї (1953 – 1956) [3]. Занепокоєння викликає збільшення резистентності до протимікробних засобів цих мікроорганізмів [4]. З початку військових операцій США в Іраку та Афганістані у значній частині вояків при бойових пораненнях інфекційні ускладнення спричиняли полірезистентні до антибіотиків бактерії, в тому числі *Acinetobacter* spp., продуценти бета-лактамаз розширеного спектру (*K. pneumoniae*, *E. coli*), метицилін-резистентні *S. aureus* [5, 6]. У порівняльному дослідженні змін антибіотикорезистентності у 2002 – 2005 рр. встановлене збільшення стійкості *Acinetobacter* spp., *P.aeruginosa* та *K. pneumoniae* до більшості антибіотиків [7]. Результати тесту на чутливість до протимікробних засобів *Acinetobacter* spp., проведеного на двох етапах евакуації військовослужбовців США, виявили підвищення резистентності до антибіотиків, що, як правило, використовують для лікування інфекцій, спричинених цими мікроорганізмами. Ефективність, що перевищувала

Реферат

У Військово-медичних клінічних центрах (ВМКЦ) Києва, Львова та Вінниці проаналізовані результати бактеріологічних досліджень вогнепальних та мінно-вибухових поранень кінцівок. Визначені спектр виділених мікроорганізмів та їх профіль антибіотикорезистентності. Моделі резистентності визначені відповідно до пропозиції міжнародних експертів European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Домінуючою мікрофлорою у ВМКЦ (Київ) та ВМКЦ ЗР (Львів) були різні види родини Enterobacteriaceae та *P. aeruginosa*, у ВМКЦ ЦР (Вінниця) – грамнегативні неферментуючі палички роду *Acinetobacter* та *Pseudomonas*. Більшість (79,5%) ізолятів характеризувались полірезистентністю до антибіотиків. Максимальну кількість штамів з розширеним спектром резистентності виявляли через 2 – 3 тиж після поранення – відповідно 71,4 та 96,9%.

Ключові слова: бойові рани; мікрофлора; стійкість до протимікробних препаратів.

Abstract

Results of bacteriological investigations of a gun-shot and a mine-explosion woundings of the extremities were analyzed in Military-Medical Clinical Centres (MMCC) of Kyiv, Lviv and Vinnytsya. Spectrum of the allotted microorganisms and profile of their antibioticoresistance were disclosed. The patterns of resistance were determined in accordance to offering of international experts of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Dominating microflora in a Chief MMCC (Kyiv) and MMCC of a Western Region (Lviv) were various species of the Enterobacteriaceae and *P. aeruginosa* families, while in MMCC of a Central Region (Vinnytsya) – a gram-negative non-fermentative bacilli of the *Acinetobacter* genus and *Pseudomonas* genus. The majority (79.5%) of isolates were characterized by polyresistance for antibiotics. Maximal quantity of strains with a widened spectrum of resistance was revealed in 2 – 3 weeks after a wounding – in 71.4 and 96.9% accordingly.

Key words: the combat wounds; microflora; endurance to antimicrobial preparations.

75%, щодо ізолятів, виділених від евакуйованих поранених, встановлена лише для колістину та міноцикліну. Інфекційні ускладнення бойових поранень, спричинених цими мікроорганізмами, виникли у 25% пацієнтів, в тому числі у 50% з тих, яких лікували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії [8]. Шляхом до успішного лікування інфекційних ускладнень бойових поранень є створення госпітальних алгоритмів та протоколів раціонального вико-

ристання антибіотиків на підставі аналізу даних мікробіологічного моніторингу. Вид мікрофлори залежить від мікроекологічних умов конкретного лікувального закладу та встановленої у ньому політики антимікробної терапії.

Метою дослідження є встановлення видового складу мікрофлори, виділеної з бойових ран кінцівок у поранених, та визначення її чутливості до антибактеріальних препаратів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані результати бактеріологічних досліджень бойових (вогнепальних та мінно-вибухових) поранень кінцівок. Антибактеріальні засоби для дослідження чутливості кожного виділеного штаму мікроорганізму відібрані на основі госпітальної політики з їх застосування. Розподіл штамів, що спричиняють нозокоміальні інфекції, на полірезистентні (MDR – multidrug-resistant) та з розширеною резистентністю (XDR – extensively drug-resistant) проведений відповідно до пропозицій EUCAST [9]. Збудники, виділені з рани, що не вважали клінічно значущими у виникненні нозокоміальних інфекцій та не включені в експертні пропозиції, визначені як неполірезистентні (not-MDR).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У поранених, яких лікували у ГВМКЦ (Київ), виділені 205 штамів мікроорганізмів, в тому числі 78% – грамнегативні палички, 20,5% – грампозитивні коки, решта – *S. albus* та бактероїди. Найбільш часто виявляли мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* (у 45% спостережень), зокрема, у 21% – *E. coli* (43 штами), в 11% – *Klebsiella* (*K. pneumoniae* та *K. oxytoca* по 11 штамів), у 7% – *Enterobacter* (*E. cloacae* – 11, *E. aerogenes* – 4 штами), 7 штамів *P. mirabilis* та 4 штами *Citrobacter freundii*. Другими за частотою виділення були *P. aeruginosa* – у 26% спостережень (52 штами). Частота виділення *Acinetobacter spp.* – 8% (17 штамів), представників роду *Enterococcus* – 12,7% (26 штамів), коагулазонегативних стафілококів (CoNS – *Coagulase-negative staphylococci*) – 10 штамів, *S. aureus* 6 штамів.

У поранених, госпіталізованих у ВМКЦ ЗР (Львів), також переважали мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* (27 штамів, 39,7%), у 19% спостережень – вони були представлені *Enterobacter spp.*, у 16% – *Klebsiella spp.* Інших представників родини ентеробактерій у цьому лікувальному закладі не було. Грампози-

тивні коки CoNS виділені у 22% спостережень (15 штамів), *Enterococcus spp.* – у 10% (8 штамів).

У ВМКЦ ЦР (Вінниця) мікрофлора у монокультурі виділена у 87,7% спостережень, у 65% – грамнегативні палички, у 22% – грампозитивні коки, у 13% – грампозитивні палички. Переважали грамнегативні неферментуючі палички (у 68% спостережень), в тому числі у 53% – роду *Acinetobacter* (53 штами), у 15% – роду *Pseudomonas* (15 штамів). Грампозитивних коків виділено 24 штами, з них 10 – роду *Enterococcus*, 13 – роду *Staphylococcus*.

Таким чином, в сучасних умовах, на відміну від часів Другої Світової Війни, в усіх шпиталях найчастіше з ран кінцівок виділяють грамнегативні палички. Проте, у ГВМКЦ (Київ) та ВМКЦ ЗР (Львів) переважали різні види ентеробактерій, у ВМКЦ ЦР (Вінниця) – грамнегативні неферментуючі палички, зокрема, ацинетобактерії. Ймовірно, ці відмінності відображають особливості мікроекології кожного лікувального закладу.

Проаналізовані результати дослідження чутливості до антибіотиків мікроорганізмів, що домінували у рановому вмісті. Об'єднання даних у діаграмах мікрофлори, виділеної в різних закладах, проведене не з метою порівняння, а для встановлення сучасних загальних закономірностей антибіотикорезистентності ранової мікрофлори. В кожному шпиталі тестували лише антибактеріальні препарати, введені в клінічну практику закладу. Отже, узагальнення дає змогу доповнити та оцінити стійкість до більшості застосованих антибактеріальних препаратів різних хімічних груп.

Незважаючи на географічні особливості, профілі антибактеріальної стійкості ентеробактерій у різних ВМКЦ мали загальні ознаки. Так, усі ізоляти були стійкими до цефалоспоринов III і IV покоління та пеніцилінів. Висока чутливість ентеробактерій до цефоперазону, захищеного сульбактамом, свідчила про продукцію виділеними штамми бета-лактамаз розширеного спектру. Проте, низька ефективність ампі-

цилін-сульбактаму може свідчити про наявність у виділених збудників інших механізмів резистентності. Стійкість збудників до фторхінолонів становила 90% в усіх закладах, а *Enterobacter spp.* – до 100%. Близько 50% штамів ентеробактерій, що циркулюють у закладах, були чутливими до амікацину, фосфоміцину, меропенему, піперациліну-тазобактаму. Найефективнішими препаратами щодо ентеробактерій, виділених у цих лікувальних закладах, були тигециклін, колістин та цефоперазон-сульбактам.

Найвищою резистентністю до антибіотиків характеризувалися штами *P. aeruginosa*, виділені у ВМКЦ ЦР (Вінниця). Турбує те, що до препаратів, які в межах своїх класів виявляють антипсевдомонадну активність, стійкими були близько 75% збудників, незалежно від того, в якому лікувальному закладі вони виділені. Високою була резистентність штамів синьогнійної палички, виділеної у ВМКЦ ЦР (Вінниця) до аміноглікозидів, меропенему, фторхінолонів, цефалоспоринов (у 92,8% спостережень). Обнадійливою є чутливість збудників до тигецикліну, колістину В та фосфоміцину.

Ізоляти *Acinetobacter spp.* були стійкими до більшості тестованих антибіотиків. Так, до меропенему, ампіциліну, сульбактам-цефотаксиму, цефтазидиму, цефтріаксону, цефепіму, ципрофлоксацину резистентними були 100% виділених штамів. Ацинетобактерії, виділені у ГВМКЦ (Київ) та ВМКЦ ЦР (Вінниця), нечутливі до ампіциліну, цефтазидиму, цефепіму, ципрофлоксацину, проте, високо чутливі до меропенему, амікацину, фосфоміцину, а також до цефоперазон-сульбактаму (лише 18% резистентних штамів). Всі виділені штами *Acinetobacter* були чутливими до тигецикліну і колістину.

CoNS частіше були резистентними до досліджених антибіотиків, ніж *S. aureus*. Понад 80% виділених штамів CoNS були нечутливими до оксациліну у Львові, 40% – у Києві. Майже 50% штамів були резистентними до фторхінолонів та аміноглікозидів. Ванкоміцин-резистент-

них штамів не спостерігали у ВМКЦ.

Виділені у різних ВМКЦ ентерококи характеризувалися помірною резистентністю до антибіотиків. Моксифлоксацин, ванкоміцин, лінезолід, ампіцилін, захищений клавулоновою кислотою, фосфоміцин згубно впливали майже на всі виділені з ран штами ентерококів, стійкими по окремих закладах були не більше 25% ізолятів. Деяко гірші результати спостерігали щодо чутливості до антибіотиків ряду карбапенемів та аміноглікозидів. У ВМКЦ ЦР (Вінниця) до гентаміцину були резистентні 83,3% ентерококів, доксицикліну – 100%, меропенему – 83,3%, іміпенему – 50%. У ВМКЦ ЗР лише 40% ентерококів були чутливі до гентаміцину, проте, абсолютно стійкими до меропенему та іміпенему.

Загоєння рани є фазним процесом, для якого відомі клітинні зміни у макроорганізмі. Наведені зміни домінуючої мікрофлори у зв'язку з особливостями тактики лікування. Попередні дослідження властивостей мікрофлори, виділеної з ран, зокрема, її антибіотикорезистентності, стосувались узагальнення даних без їх аналізу в динаміці ранозагоєвального процесу. Період до повного закриття бойової (вогнепальної і особливо мінно-вибухової) рани дуже тривалий. Інфекційний процес неодмінно супроводжує такі пошкодження. Тривале лікування вимагає неодноразової зміни протимікробних препаратів. Отже, інформація щодо профілів стійкості мікрофлори до антимікробних засобів на різних етапах лікування ран є ключовою у виборі відповідного антибактеріального засобу. В аналізі дослідження протимікробної резистентності виділеної мікрофлори показано співвідношення мікроорганізмів, різних за профілем резис-

тентності, в окремі періоди після поранення. Ця закономірність виявилась типовою для всіх ВМКЦ, незалежно від складу домінуючої мікрофлори.

З усіх виділених у ВМКЦ ЦР (Вінниця) штамів 11,9%, за критеріями EUCAST, були полірезистентні (MDR), 67,5% – з розширеною резистентністю (XDR). З ізолятів, виділених у різні строки після поранення, частка штамів XDR була неоднаковою: на 1-му тижні після поранення їх було 15,8%, на 2-му тижні – 71,4%, на 3-му тижні – 96,9%, на 4-му тижні – 70%, на 5-му тижні – 54,5%.

Отже, на 2-му та 3-му тижні після поранення XDR мікроорганізмів було 71 – 97%, решта – MDR. В ці строки поранених активно лікували у шпиталях. Зміни мікробного пейзажу ран з домінуванням антибіотикорезистентних грамнегативних паличок свідчили про наявність нозокоміальної трансмісії та виникнення інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги. Виходячи з наведених даних, не слід призначати як препарат для стартової терапії бойового поранення антибіотики резерву. Водночас, первинне призначення антибіотика не повинне бути першим кроком антибактеріальної терапії за стратегією ескалації, слід брати до уваги сучасний стан антибіотикорезистентності ранової мікрофлори.

За міжнародними рекомендаціями EUCAST, для кожної групи мікроорганізмів передбачена велика кількість препаратів різних хімічних груп. Не всі використовують в баклабораторії при визначенні антибіограми. Деякі з них, наприклад поліміксин, не зареєстровані в Україні. З огляду на ці обмеження, деякі мікроорганізми у нашому дослідженні віднесені до категорії XDR без

визначення чутливості до повного переліку препаратів. Не виключено, що при розширенні переліку тестових препаратів деякі досліджені штами могли бути повністю стійкими до антибіотиків (PDR – *pandrug resistant*), що унеможливило вибір ефективного засобу.

ВИСНОВКИ

1. У складі мікрофлори вогнепальних та мінно-вибухових ран кінцівок у теперішній час домінує грамнегативна мікрофлора, представлена ентеробактеріями і неферментуючими мікроорганізмами.

2. У ранні строки після поранення ранова мікрофлора представлена мікроорганізмами, що не виявляють полірезистентності до антибіотиків. Через 2 – 3 тиж лікування її заміщує госпітальна мікрофлора, резистентна до широкого спектру антибіотиків.

3. Стан антибіотикорезистентності ранової мікрофлори є загрозливим для клінічної практики, проте, некритичним, оскільки клінічно значущі види збудників зберігають чутливість до деяких антибіотиків. Найбільшою клінічною ефективністю характеризуються захищені інгібітори бета-лактамаз бета-лактамі антибіотики, препарати глікопептидного ряду, поліміксини, тигециклін.

4. Раціональна системна протимікробна терапія вогнепальних та мінно-вибухових ран має передбачати призначення чітко визначених препаратів стартової терапії та антибіотиків резерву, створеного на основі результатів динамічного регіонального моніторингу антибіотикорезистентності домінуючої в клініці мікрофлори.

ЛІТЕРАТУРА

1. The majority of US combat casualty soft-tissue wounds are not infected or colonized upon arrival or during treatment at a continental US military medical facility / R. S. Forest, K. Paul, W. C. David [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2010. – Vol. 200. – P. 489 – 495.
2. Pathogens present in acute mangled extremities from Afghanistan and subsequent pathogen recovery / T. E. Wallum, H. C. Yun, E. A. Rini [et al.] // *Mil. Med.* – 2015. – Vol. 180. – P. 97 – 103.
3. The bacterial flora of healing wounds; a study of the Korean battle casualty / J. G. Strawitz, T. F. Wetzler, J. D. Marshall [et al.] // *Surgery.* – 1955. – Vol. 37. – P. 400 – 408.
4. Infections complicating the care of combat casualties during operations Iraqi Freedom and Enduring Freedom / C. K. Murray, K. Wilkins, N. C. Molter [et al.] // *J. Trauma.* – 2011. – Vol. 71. – P. 62 – 73.
5. Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties / E. N. Johnson, T. C. Burns, R. A. Hayda [et al.] // *Clin. Inf. Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P. 409 – 415.
6. Infection-associated clinical outcomes in hospitalized medical evacuees after traumatic injury / D. R. Tribble, N. G. Conger, S. Fraser [et al.] // *J. Trauma.* – 2011. – Vol. 71, suppl. 1. – P. 33 – 42.

7. Recovery of multidrug-resistant bacteria from combat personnel evacuated from Iraq and Afghanistan at a single military treatment facility / C. K. Murray, H. C. Yun, M. E. Griffith [et al.] // *Mil. Med.* – 2009. – Vol. 174. – P. 598 – 604.
8. Hawley J. S. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy infection / J. S. Hawley, C. K. Murray, J. H. Jorgensen // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – P. 351 – 352.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST disk diffusion test methodology. – Mode of access: at: WWW.URL: www.eucast.org/ast_of_bacteria/disk_diffusion_methodology/ (updated 26 January, 2015). – Last access: 2015. – Title from the screen.

