

УДК 617-002.31-022.7-085.33

Должковий С.В., Черкун О.Ю.

## ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ВИРОБЛЕННЯ БЕТА-ЛАКТАМАЗ ЗБУДНИКАМИ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ ХІРУРГІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ

Незважаючи на незаперечну необхідність проведення хірургічної санації вогнищ гнійної інфекції, призначення адекватної антибактеріальної терапії інтраабдомінальних хірургічних інфекцій також відіграє важливу роль у комплексі лікування даної категорії пацієнтів. Метою дослідження було вивчення змін видового спектру збудників інтраабдомінальних хірургічних інфекцій, що можуть мати здатність до вироблення в-лактамаз розширеного спектру, та ступеню поширеності продуцентів в-лактамаз розширеного спектру серед даного пулу мікроорганізмів. Було проаналізовано 122 антибіотикограми 104 пацієнтів, які проходили лікування у хірургічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфософського протягом 2010-2011 рр. (I група — 56 хворих) та 2013-2014рр. (II група — 48 хворих). В результаті дослідження можна констатувати збільшення питомої ваги продуцентів в-лактамаз розширеного спектру серед мікроорганізмів позагоспітальної флори. Враховуючи динаміку рівнів вироблення в-лактамаз розширеного спектру збудниками інтраабдомінальних хірургічних інфекцій, актуальним стає моніторинг продуцентів в-лактамаз розширеного спектру не тільки серед внутрішньолікарняних, але і позагоспітальних штамів мікроорганізмів. Розробка внутрішньогоспітальних протоколів емпіричної антибіотикотерапії на основі моніторингу продуцентів в-лактамаз розширеного спектру дозволяє підвищити ефективність проведення антибіотикотерапії інтраабдомінальних хірургічних інфекцій.

Ключові слова: бета-лактамази, інтраабдомінальні хірургічні інфекції

### Вступ

Незважаючи на незаперечну необхідність проведення хірургічної санації вогнищ гнійної інфекції, призначення адекватної антибактеріальної терапії інтраабдомінальних хірургічних інфекцій (ХІ) також відіграє важливу роль у комплексі лікування даної категорії пацієнтів [1]. Традиційно одними з найбільш поширених антибактеріальних препаратів (АБП), що для цього застосовуються, є в-лактамі антибіотики, проте у представників типових збудників ХІ — бактерій родини Enterobacteriaceae виявлена здатність до продукування бета-лактамаз розширеного спектру (БЛРС) — ферментів, що здатні до розщеплення даного класу АБП [3]. Наявність у збудників ХІ здатності продукувати БЛРС досить часто призводить до неефективності призначеної стартової антибактеріальної терапії [5,6]. Вважається, що селекція БЛРС-продуцентів пов'язана із зростанням кількості призначень як АБП загалом так і препаратів груп фторхінолонів та цефалоспоринів II-III поколінь зокрема [4] Кількість продуцентів БЛРС досить значно різниться в різних географічних регіонах, а також серед позагоспітальних та внутрішньолікарняних штамів збудників ХІ [2].

### Мета дослідження

Вивчення змін видового спектру збудників ХІ, що можуть мати здатність до вироблення БЛРС, та ступеню поширеності продуцентів БЛРС серед даного пулу мікроорганізмів.

### Матеріали та методи дослідження

До дослідження було включено 122 антибіотикограми 104 пацієнтів, які проходили лікування у хірургічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфософського протягом 2010-2011 рр. (I група — 56 хворих) та 2013-2014рр. (II група — 48 хворих). Співвідношення

чоловіків та жінок становило 1,43:1 та 1,29:1 у I та II групах відповідно. Середній вік пацієнтів становив 43,5±12,48 років у I групі та 46,2±9,82 років у II групі. Матеріал для посіву отримували безпосередньо під час оперативного втручання або використовували для посіву вміст дренажів, виділяємий з ран. Задля визначення рівня продуцентів БЛРС отримані результати мікробіологічного дослідження відносили до первинного бактеріального пасажу (БП) — матеріал отримано протягом перших 5 діб після госпіталізації пацієнта (позагоспітальний пул мікроорганізмів); або до повторного БП — матеріал взято у більш пізні терміни (внутрішньогоспітального пул мікроорганізмів). Видову належність та антибіотикочутливість мікроорганізмів визначали згідно загальноприйнятих методик. Враховуючи кількісні характеристики обраних груп, для статистичної обробки результатів дослідження використовували обчислення точного критерію Фішера за допомогою пакету програмного забезпечення STATISTICA 6.0.

### Результати дослідження та їх обговорення

В обох групах у повторному БП питома вага БЛРС-продуцентів перевищувала 30%, що свідчить про досить високий рівень антибіотикорезистентності внутрішньогоспітальних штамів збудників ХІ (табл. 1).

Таблиця 1.  
Питома вага продуцентів БЛРС, %

	I група	II група
Певинний БП	7,10	16,67
Повторний БП	42,11	35,0

Слід однак зазначити, що протягом 2013-2014 рр. (II група) питома вага мікроорганізмів, здатних до вироблення БЛРС, у повторному БП знизилася в порівнянні з 2010-2011 рр. (I група): вона становила 35,0 % та 42,11 % відповідно. З

іншого боку, було виявлено збільшення кількості БЛРС-продуцентів з 7,10 % до 16,67 % серед мікроорганізмів первинного БП.

Спектр первинного БП характеризувався переважанням *E.coli* (I група – 42,86%; II група – 44,44%) та бактерій роду *Klebsiella* (32,14% та 30,56% у I та II групах відповідно). Найменшу питому вагу в першій групі мали бактерії роду *Citrobacter* (7,14%), а в II-й — бактерії роду *Proteus* (5,56%), представники яких в I групі не зустрічалися взагалі (табл. 2). У повторному БП

загалом спостерігалось зменшення видового різноманіття мікроорганізмів-потенційних продуцентів БЛРС — 4 роди бактерій в I групі та 3 в II-й групі. В I групі переважали *E.coli* та *Klebsiella* spp. (42,11% та 31,58% відповідно); в II-й групі домінуючими мікроорганізмами були також *E.coli* (45,0%) та бактерії роду *Enterobacter* (35,0%). Найменшу питому вагу мали: в I-й групі — представники *Enterobacter* spp. (10,53%); в II-й групі — бактерії роду *Klebsiella* (20,0%).

Таблиця 2  
Видовий спектр *Enterobacteriaceae*-збудників ІХІ, %

Збудник	Первинний БП		Повторний БП	
	I група	II група	I група	II група
<i>E. coli</i>	42,86	44,44	42,11	45,00
<i>Klebsiella</i> spp.	32,14	30,56	31,58	20,00
<i>Enterobacter</i> spp	17,86	11,11	10,53	35,00
<i>Citrobacter</i> spp	7,14	8,33	15,79	0,00
<i>Proteus</i> spp.	0,00	5,56	0,00	0,00

У видовому спектрі продуцентів БЛРС в порівнянні з спектром *Enterobacteriaceae*-збудників ІХІ загальною тенденцією в обох групах як в первинному, так і в повторному БП було збільшення питомої ваги *E.coli* та *Klebsiella* spp., а також збільшення видового різноманіття мікроорганізмів (рис. 1). Так, при проведенні дослідження серед продуцентів БЛРС не було виявлено жодного представника *Proteus* spp, а бактерії роду *Citrobacter* зустрічалися лише у повторному БП I групи. Проте виявлені закономірності не досягли рівня статистичної значимості ( $p < 0,05$ ).

### Висновки

Таким чином, в-лактамі антибіотики зберігають свої позиції в якості найуживанішого класу АБП, що застосовується для лікування ІХІ.

Можна констатувати збільшення питомої ваги БЛРС-продуцентів серед мікроорганізмів позагоспітальної флори.

Враховуючи динаміку рівнів вироблення БЛРС збудниками ІХІ, актуальним стає моніторинг БЛРС-продуцентів не тільки серед внутрішньолікарняних, але і позагоспітальних штамів мікроорганізмів.

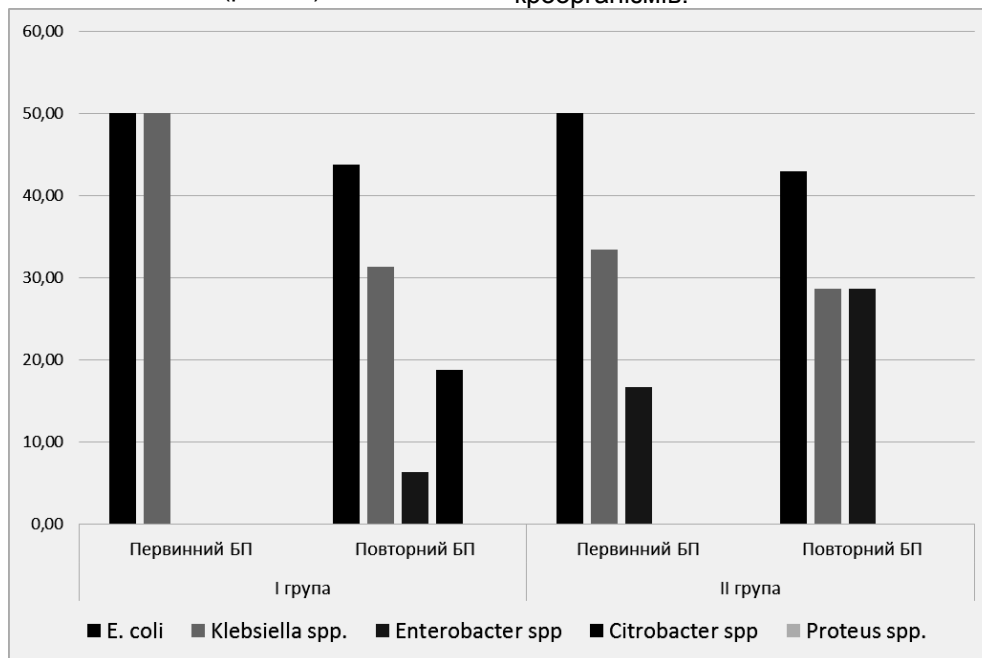


Рис. 1. Видовий спектр продуцентів БЛРС, %

Розробка внутрішньогоспітальних протоколів емпіричної антибіотикотерапії на основі моніторингу БЛРС-продуцентів дозволяє підвищити ефективність проведення антибіотикотерапії ІХІ.

### Література

1. Должковий С.В. Фармакоепідеміологічні характеристики збудників гнійно-запальної інфекції хірургічних відділень загального профілю / С.В. Должковий // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2009. — Т. 9, вип. 2 (26). — С. 150-151.

- Салманов А.Г. Антибиотикорезистентність в хірургії: Монографія / А.Г. Салманов, В.Ф. Марієвський, В.В. Бойко [та ін.] – Харків : НТМТ, 2012. – 456 с.
- Страчунский Л.С. в-лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо распознаваемая угроза / Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 92-96.
- Cassier P. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-Mb-lactamase-producing *Escherichia coli*: a case-control study in a French teaching hospital / P. Cassier, S. Lalleche're, S. Aho [et all.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17. – P. 1746–1751.
- Demirdag K. Epidemiology and risk for ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*: a case control study / K. Demirdag, S. Hosoglu // J. Infect. Dev. Ctries. – 2010. – Vol. 4. – P. 717–722.
- Pitout J.D.D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices / J.D.D. Pitout // Drugs. – 2010. – Vol. 70. – P. 313–333.

### References

- Dolzhkovy S.V. Pharmakoepidemiologichni charakterystyky zbudnykiv gnuyo-zapalnoi infektsii khirurgichnyh viddilen zagal'nogo

profilyu / S.V. Dolzhkovy // Aktualni problem suchasnoi medytsyny : Visnyk Ukrainskoy medychnoi stomatologichnoi akedemii. – 2009. – V. 9 – Supp. 2 (26). – P. 150-151.

- Salmanov A.G. Antybiotyko rezystentnist v khirurgii. Monografiya / A.G. Salmanov, V.F. Mariyevskyy, V.V. Boyko [et all.]. – Kharkiv : NTMT, 2012. – 456 p.
- Strachunskiy L.S. v-laktamazy rasshirenogo spectra – bistro rastushchaya i plocho raspoznavaemaya ugroza / L.S. Strachunskiy // Klinicheskaya microbiologiya i antimicrobnaya khimioterapiya. – 2005. – Vol. 7, N 1. – P. 92-96.
- Cassier P. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-Mb-lactamase-producing *Escherichia coli*: a case-control study in a French teaching hospital / P. Cassier, S. Lalleche're, S. Aho [et all.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17. – P. 1746–1751.
- Demirdag K. Epidemiology and risk for ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*: a case control study / K. Demirdag, S. Hosoglu // J. Infect. Dev. Ctries. – 2010. – Vol. 4. – P. 717–722.
- Pitout J.D.D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices / J.D.D. Pitout // Drugs. – 2010. – Vol. 70. – P. 313–333.

### Реферат

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ПРОДУЦИРОВАНИЯ БЕТА-ЛАКТАМАЗ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Должковой С.В., Черкун А. Ю.

Ключевые слова: бета-лактамазы, интраабдоминальные хирургические инфекции.

Несмотря на неоспоримую необходимость проведения хирургической санации очагов гнойной инфекции, назначение адекватной антибактериальной терапии интраабдоминальных хирургических инфекций также играет важную роль в комплексе лечения данной категории пациентов. Целью исследования являлось изучение изменений видового спектра возбудителей интраабдоминальных хирургических инфекций, способных продуцировать в-лактамазы расширенного спектра, и степени распространенности продуцентов в-лактамаз расширенного спектра среди данного пула микроорганизмов. В исследование было включено 122 антибиотикограммы 104 пациентов, находившихся на лечении в хирургическом отделении Полтавской областной клинической больницы им. М.В. Склифосовского на протяжении 2010-2011 гг. (I группа — 56 больных) и 2013-2014 гг. (II группа — 48 больных). Полученные данные свидетельствуют об увеличении удельного веса продуцентов в-лактамаз расширенного спектра среди внегоспитальной флоры. Учитывая динамику уровней продуцирования в-лактамаз расширенного спектра возбудителями интраабдоминальных хирургических инфекций, актуальным становится мониторинг продуцентов в-лактамаз расширенного спектра не только среди внутригоспитальных, но и внебольничных штаммов. Разработка внутригоспитальных протоколов эмпирической антибиотикотерапии на основании мониторинга продуцентов в-лактамаз расширенного спектра позволяет повысить эффективность проведения антибиотикотерапии интраабдоминальных хирургических инфекций.

### Summary

DYNAMICS OF THE BETA-LACTAMASE PRODUCTION BY CAUSATIVE AGENTS OF INTRA-ABDOMINAL SURGICAL INFECTION  
Dolzhkovy S.V., Cherkun O.Yu.

Key words: beta-lactamase, intra-abdominal surgical infection.

Despite the undeniable necessity of surgical sanitation of purulent infection foci the prescription of adequate antibiotic therapy for intra-abdominal surgical infections also plays an important role in the complex treatment of these patients. The aim of the study was to investigate the changes in the species spectrum of pathogens of intra-abdominal surgical infections, capable of producing wide spectrum beta-lactamase, and the extent of the producers in the wide-spectrum beta-lactamase among this pool of microorganisms. The study included 122 antibioticograms of 104 patients who received the treatment at the surgical department of the Poltava Regional Clinical Hospital during 2010-2011 (I group involved 56 patients), and for 2013-2014. (II group involved 48 patients). The data show an increase in the share of producers in the wide-spectrum beta-lactamase among community-acquired biota. Taking into the account the dynamics of wide-spectrum beta-lactamase production by pathogens causing surgical intra-abdominal infections, the monitoring of beta-lactamase producing agents becomes relevant not only among the in-hospital, and among community-acquired strains. The development of in-hospital protocols of empirical antibiotic therapy based on the monitoring of wide-spectrum beta-lactamase producing agents improves the efficiency of antibiotic treatment of intra-abdominal surgical infections.