

UDC 616.37-002.4-022.7:57.06

DOI: 10.32345/USMYJ.3(111).2019.29-39

**Маркулін Георгій-Юліан**

Студент 5 курсу, НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

**Юркін Денис**

Студент 6 курсу, НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

**Щигель Іванна**

Лікар-інтерн, Кафедра загальної хірургії №1,

НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

**Левченко Людмила**

Аспірант, Кафедра загальної хірургії №1, НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

**Горlach Андрій**

Кандидат медичних наук, доцент, Кафедра загальної хірургії №1,

НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

## ТАКСОНОМІЧНА СТРУКТУРА ЗБУДНИКІВ ПАНКРЕАТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ НА ГОСТРИЙ НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

**Анотація.** У статті висвітлено зміну рівня антимікробної резистентності інфекційних агентів при гострому інфікованому некротичному панкреатиті у пацієнтів в динаміці захворювання та проведеного лікування, класифіковано отримані дані згідно з чутливістю мікроорганізмів. Основною метою проведеного проспективного когортного дослідження є визначення таксономічної структури збудників панкреатичної інфекції у пацієнтів на гострий некротичний панкреатит у динаміці. Актуальність дослідження даної патології полягає у значущості феномену підвищення рівня антибіотикорезистентності впродовж тривалої антибіотикотерапії, що показана пацієнтам з панкреатичною інфекцією. Методика проведення дослідження полягала в трьохетапному біктеріологічному моніторингу та наступній якісній та кількісній оцінці мікробних агентів та характеристикою антибіотикорезистентності згідно з стратифікованою класифікацією European Centre for Disease Control (Magiorakos et al., 2012): у 123 мікробних ізолятах, які були ідентифіковані під час дослідження, за результатами антибіотикограм оцінено таксономічну структуру збудників панкреатичної інфекції. Тривалість дослідження становила весь термін діагностованого інфекційного процесу і в середньому склала 33,4 доби. Об'єктом дослідження обрано мікробні ізоляти, які було виділено у вищеназвані терміни з біологічного матеріалу пацієнтів: аспірату парапанкреатичних рідинних скупчень на початковому етапі, видалених панкреатичних секвестрів на другому етапі та виділення з дренажів сальникової сумки та заочеревинної клітковини на третьому етапі. Дослідження емпірично підтверджує та теоретично доводить, що якісна складова мікробних збудників гострого інфікованого некротичного панкреатиту характеризується часозалежністю: рівень класифікованої резистентності вище на третьому етапі дослідження порівняно з отриманими характеристиками мікроорганізмів на першому та, відповідно, другому етапах дослі-

дження, послідовна бактеріологічна характеристика вказує на перехід з моно- до мік-сінфекції. ( $p < 0,001$ ) з включенням вже на другому етапі всіх членів 'ESKAPE'-групи та переважанням грамнегативної флори на кожному з етапів. Грибкова складова отриманих мікроорганізмів, починаючи з другого етапу дослідження представлена єдиним збудником та виключно в групі з бактеріями. Результати проведеного дослідження можуть бути корисними при прогнозі успішності антибіотикотерапії на різних етапах протікання даного захворювання та очікуваної бактеріологічної характеристики при послідовних бактеріологічних посівах біологічного матеріалу пацієнтів впродовж перебігу гострого інфікованого некротичного панкреатиту.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, панкреатична інфекція, таксономічна структура, інфікований гострий некротичний панкреатит, MDR-інфекція.

**Вступ.** Інфекційні ускладнення гострого некротичного панкреатиту (ГНП) є однією з основних причин летальності, яка сягає 35,2% (Werge, Novovic & Schmidt, 2016). Специфіка інфікованого ГНП полягає в розвитку генералізованого, тривалого, складно контрольованого інфекційного процесу, що потребує деескалаційної, довгострокової антибактеріальної терапії (Lerräniemi et al., 2019). Саме довготривалість антибактеріальної терапії, стаціонарного лікування, особливо перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, створюють передумови для еволюції збудників панкреатичної інфекції (ПІ) (Haque, Sartelli & McKimm, 2018). На сьогодні виокремлені епідеміологічно значущі «ESKAPE»-патогени (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) з філогенетичною здатністю уникати («escape») дії антимікробних препаратів (АМП) (Santajit & Indrawattana, 2016). Останнє дослідження щодо впливу полірезистентних штамів на результати лікування пацієнтів з інфікованим ГНП демонструє достовірну значущість між ПІ, що спричинена антибіотикорезистентними патогенами та несприятливим прогнозом лікування (Ning et al., 2019). Групою міжнародних експертів Європейського

центру з профілактики та контролю захворювань (ECDC) у 2012 році розроблено групи антибіотиків, яким властива природна чутливість до патогенних мікроорганізмів. Стандартизовано міжнародну термінологію щодо характеристики набутої резистентності основних збудників хірургічної інфекції. У залежності від резистентності до «ключових» АМП виділяють такі рівні набутої антибіотикорезистентності: мультирезистентність (multidrug-resistant, (MDR)), екстенсивна резистентність (extensively drug-resistant (XDR)) та панрезистентність (pandrug-resistant (PDR)). MDR характеризується нечутливістю хоча б до одного антибіотика в мінімум трьох антимікробних групах, XDR – резистентність до мінімум одного АМП у всіх групах антибіотиків, окрім 1–2 груп, PDR – резистентність до всіх АМП у всіх антимікробних групах (Magiorakos et al., 2012).

**Огляд літератури.** Антимікробне лікування інфікованого ГНП з часом стає більш складним у зв'язку зі зміною спектру флори та збільшенням мультирезистентних бактерій, що пов'язано із гіршими клінічними наслідками (World Health Organization trial registration number: DRKS00014785). Опубліковане дослідження (Ning et al., 2019a) представлено даними 188 пацієнтів з інфікованим ГНП

у період з січня 2010 року по травень 2019 року. Бактеріологічний результат отримано зі зразка стінки панкреатичного некрозу. Із 188 пацієнтів з ГНП у 108 пацієнтів (57,4%) виявлено MDR-інфекцію. Карбапенем-резистентні штами *Klebsiella pneumoniae* становили 43,5% виділених MDR-МО (60/138), *Acinetobacter baumannii* (34,8%, 48/138) та резистентні штами *Escherichia coli* до бета-лактамаз (6,5%, 9/138). Інфікування MDR-МО було пов'язане з вищим рівнем смертності (35,2% vs 11,3%,  $P < 0,001$ ), високим рівнем кровотеч (36,1% vs 11,  $P < 0,001$ ), тривалішим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії (23 vs 12 дні,  $P < 0,001$ ), та стаціонарі (68 vs 51 днів,  $P = 0,001$ ). Багатофакторний аналіз предикторів смертності продемонстрував, що MDR-інфекція (OR = 2,6 [95% CI:1,0–6,5]  $P = 0,042$ ), вік  $\geq 50$  років (OR = 2,6 [95% CI:1,2–5,8]  $P = 0,016$ ), тяжкий ступінь панкреатиту (OR = 2,9 [95% CI: 1,1–8,0]  $P = 0,035$ ), бактеремія (OR = 3,4 [95% CI: 1,5–7,6]  $P = 0,049$ ), поетапний хірургічний підхід (OR = 2,7 [95% CI: 1,1–6,2]  $P = 0,023$ ) є впливовими факторами. Ретроспективне дослідження двох академічних медичних центрів Німеччини (Wüstle et al., 2019), представлене результатами 122 пацієнтів з інфікованим ГНП, яким передопераційно виконували пункцію парапанкреатичних рідинних збирань. У динаміці відбулася зміна спектра від *Enterococcus faecalis* до *Enterococcus faecium* ( $P < 0,001$ ) і від *Candida albicans* до *Candida spp.* ( $P = 0,005$ ). Відсоток виявлених антибіотикорезистентних штамів ентеробактерій становив 59,7. Кумулятивна захворюваність MDR-бактеріями збільшувалась із тривалістю перебування в стаціонарі ( $P = 0,004$ ). Багатовимірний логістичний регресійний аналіз стосовно спектру патогенів та розвитку антимікробної резистентності показав значно більшу смертність *Candida spp.* ( $P = 0,039$ ,

OR = 3,32 [95% CI: 1,07–10,35]), *E. faecium* ( $P = 0,009$ , OR = 3,73 [95% CI: 1,38–10,05]) та MDR-інфекції ( $P = 0,007$ , OR = 5,08 [95% CI: 1,55–16,66]).

Опубліковані дані ретроспективного дослідження (Moка et al., 2018) 556 пацієнтів з гострим панкреатитом лише у 189 розвинулася бактеріальна інфекція; однак бактеріємія була присутня у 42 пацієнтів (7,6%). Підтверджена бактеріологічно панкреатична інфекція виявлена у 161 пацієнта (29%). Найпоширенішими МО були *E.coli* та *Klebsiella pneumoniae*. Серед когорт бактеріальної інфекції у 164 пацієнтів розвинулася MDR-інфекція. Майже 50% пацієнтів ( $n = 94$ ) набули XDR-інфекції. З 556 пацієнтів у 102 пацієнтів розвинулася грибова інфекція, у 28 пацієнтів – грибова інфекція без бактеріальної інфекції.

MDR-інфекція є поширеною серед пацієнтів з інфікованим ГНП та пов'язана з несприятливими клінічними результатами та збільшенням рівня смертності. Необхідно терміново відновити зусилля щодо запобігання розвитку антибіотикорезистентності та розробки стратегії раннього контролю сепсису.

**Мета.** Визначення таксономічної структури збудників панкреатичної інфекції у пацієнтів на гострий некротичний панкреатит у динаміці.

**Методологія та методи дослідження.** Проведено проспективне когортне дослідження 21 пацієнта на інфікований ГНП, що проходили лікування у Київській міській клінічній лікарні № 10 у 2018–2019 роках. Усім пацієнтам було проведено обстеження за єдиним діагностичним алгоритмом, застосовано тактику step-up та антибактеріальну терапію згідно сучасних стандартів та рекомендацій. Загальна характеристика пацієнтів, що брали участь у дослідженні відображена у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Характеристика пацієнтів з гострим інфікованим некротичним панкреатитом, що брали участь у дослідженні

Змінна, одиниці виміру		Група дослідження (n=21 пацієнт)
Вік пацієнтів, $\pm m$ , роки		50,1 $\pm$ 3,4
Стать, n (%)	Чоловіки	16 (76)
	Жінки	5 (24)
Етіологія, n (%)	Алкогольний	18 (86)
	Біліарний	3 (14)
Тяжкість захворювання, n (%)	Середньотяжкий	4 (19)
	Тяжкий	17 (81)
Тривалість стаціонарного лікування, $\pm m$ , доба		45,2 $\pm$ 1,5

Критерій включення – отримання чистої або змішаної культури мікроорганізмів при бактеріологічному дослідженні вищевказаного матеріалу на всіх етапах дослідження. Етіологічно значущим вважалось мікробне число – 105 КОЕ/мл. Вивчалась аеробна та факультативно-анаеробна флора. Дослідження щодо ідентифікації облигатних анаеробів не проводилося.

Критерії виключення: відсутність в біоматеріалі росту мікроорганізмів або їх загальне мікробне число менше ніж 105 КОЕ/мл; бактеріальний ізолят *Staphylococcus epidermididis* не враховувався як патоген; смерть пацієнта в терміни між першим та другим етапами дослідження.

Кожному пацієнту було проведено трьохетапний бактеріологічний моніторинг протягом всього інфекційного процесу. Термін спостереження в середньому складав 33,4 доби. Моніторинг передбачав мікроскопічне дослідження із забарвленням за Грамом субстрату вогнища ПП, подальшим бактеріологічним дослідженням з отриманням ізолюваної культури мікроорганізмів та визначення чутливості до АМП за допомогою диско-дифузного методу. Початок дослідження

(перший етап) – первинна ідентифікація збудника ПП, на 8–14 добу. Проміжний (другий) етап дослідження на 20–28 добу захворювання. Кінцевий (третій) етап – завершення стаціонарного лікування, 48–60 добу захворювання.

Об'єкт дослідження – мікробні ізоляти, які було виділено у вищеназвані терміни з біологічного матеріалу. На першому етапі це аспірат гострих інфікованих парапанкреатичних рідинних скупчень. На другому етапі – відмежовані панкреатичні некротичні скупчення. На третьому – посів з просвіту дренажів, що були видаленні з сальникової сумки чи заочеревинного простору при завершенні лікування. На всіх етапах спостереження за результатами антибіограма оцінено чутливість та набуту антибіотикорезистентність ідентифікованих мікроорганізмів. Саме зміни в антибіотикорезистентності патогенів у кожного пацієнта на першому, другому та третьому етапах дослідження характеризували таксономічну структуру збудників ПП. Відповідно таксономічну структуру мікроорганізмів оцінювали за рівнем набутої антибіотикорезистентності (AMP), які стратифіковано European Centre for Disease Control (Magiorakos et al., 2012). – MDR, XDR та

PDR. За результатами профілю резистентності збудників ПІ до АМП мікроорганізми було розділено на 4 кластери: I – тільки антибіотикочутливі штами бактерій (AMP «—»), II – MDR бактерії, III – XDR бактерії, VI – PDR бактерії.

Для оцінки AMP на кожний етап дослідження розраховувався відсоток пацієнтів, з відповідною рівнем AMP. При проведенні аналізу динаміки рівня AMP мікробіоти (рангова змінна) використано критерій Фрідмана для пов'язаних вибірок, а постеріорні порівняння проводилися за Conover 1999. При проведенні аналізу кількісної характеристики мікробіоти – моно- та міксінфекція (якісна змінна) використано критерій Кохрена для пов'язаних вибірок, а постеріорні порівняння проводилися за (Sheskin, 2004). Критичний рівень значущості обрано рівень  $\alpha = 0,05$ .

Результати: На початковому етапі дослідження бактеріологічне підтвердження інфекції було зафіксоване в середньому на 11,2 добу захворювання (діапазон 8 по 14 доба) захворювання з аспірату парапанкреатичних рідинних скупчень. У 21 пацієнта з інфікованим ГНП на першому етапі дослідження з 25 бактеріальних ізолятів отримано 8 видів бактерій. Серед збудників ПІ грамнегативні мікроорганізми склали 52% (13 ізолятів з 25): 7 бактеріальних ізолята *Escherichia coli*, 3 – *Klebsiella pneumoniae*, 2 – *Enterobacter species*, *Proteus morgani* – 1. Грампозитивні бактерії ідентифіковані у 48% (12/25) та були представлені в 5 випадках *Enterococcus faecium*, в 4 – *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* – 2, *Streptococcus haemolyticus* – 1. Під час бактеріологічного дослідження отримано рід як чистої, так і змішаної культур мікроорганізмів. Відповідно моноінфекція спричинила інфікування панкреатичного некрозу у 18 пацієнтів та була представлена

*Escherichia coli* в 5 випадках, *Enterococcus faecium* також в 5, *Staphylococcus aureus* в 4, *Proteus morgani*, *Enterobacter species*, *Staphylococcus saprophyticus* та *Streptococcus haemolyticus* у 1 випадку. Мікстинфекцію виділено у 3 пацієнтів та представлено комбінацією культур 7 видів бактерій. У 2 випадках мікробні асоціації склались з 2 патогенів – комбінація *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*. В одному випадку етіологією ПІ була комбінація 3 видів мікроорганізмів, а саме *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* та *Enterobacter species*. Грибкової інфекції при первинному бактеріологічному дослідженні не ідентифіковано. У 13 (64%) з 21 пацієнта на інфікований ГНП мікроорганізми групи «ESKAPE» були первинним патогеном та представлені *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter species*, у 3 пацієнтів бактерії «ESKAPE» були у складі мікробних асоціацій. Відповідно частка «ESKAPE»-патогенів, отриманих при бактеріологічному дослідженні становила 64% (16/25). При аналізі антибіотикограм встановлено ознаки набутої резистентності до АМП в 5 ідентифікованих патогенів (20%). Встановлено резистентні грампозитивні бактерії – 3 випадки *Escherichia coli*, (3 з них MDR), 2 випадки *Enterococcus faecium* (1 з них MDR та 1 XDR). Частка пацієнтів, у яких виділено патогени з ознаками набутої резистентності до АМП, складала 24% (5/21), з них MDR мали 3, а XDR – 2 пацієнта.

На другому етапі всіх пацієнтів, що брали участь в експерименті, було прооперовано в середньому на 24,4 добу захворювання (діапазон 20–28 доба). При бактеріологічному дослідженні видалених панкреатичних секвестрів отримано 48 мікробних ізолятів та ідентифіковано

10 видів мікроорганізмів. У жодному з випадків не отримано відсутності росту аеробної та факультативної анаеробної флори. Інтервал між першим та другим етапами дослідження в середньому становив 24,4 доби (діапазон 7–14 діб). Моноінфекцію ідентифіковано у 3 пацієнтів, змішану інфекцію було зареєстровано у 18 пацієнтів, при цьому мікробні асоціації були представлені двома та трьома патогенами. У загальній структурі мікрофлори, що колонізувала панкреатичні некрози, домінували грамнегативні бактерії – 75% (36/48), які характеризувались поліморфізмом та були представлені *Escherichia coli* у 10 випадках, *Klebsiella pneumoniae* у 9, *Acinetobacter baumannii* – 7, *Enterobacter species* – 6, *Pseudomonas aeruginosa* – 2, *Citrobacter diversus* та *Acinetobacter lwoffii* у 1 випадку. Грампозитивні патогени спостерігались у 21% (10/48) та були представлені *Staphylococcus aureus* (6 випадків), *Enterococcus faecium* (4 випадки). Грибкова інфекція у вигляді *Candida albicans* зафіксована у 4% (2/48) випадках та була поєднана з грамнегативними та грампозитивними бактеріями. Також необхідно зазначити, що частка «ESKAPE»-патогенів на другому етапі дослідження становила 71% (34/48) та, на відміну від першого етапу дослідження, була представлена вже всіма 6 видами. Але в структурі «ESKAPE»-патогенів переважали ізоляти *Klebsiella pneumoniae* (9/34), *Acinetobacter baumannii* (7/34), *Enterobacter species* (6/34), *Staphylococcus aureus* (6/34). Щодо профілю AMP – MDR штами ідентифіковано в 19 з 48 виділених бактеріальних ізолятів, XDR у 12 з 48, PDR у 1 випадку. Усі виділені ізоляти *Escherichia coli* мали ознаки набутої AMP, 8/10 – MDR, 2/10 – XDR. MDR *Klebsiella pneumoniae* було зафіксовано в 3 випадках з 9, XDR *Klebsiella pneumoniae* – 2/9. З 4-х *Enterococcus faecium* отримано MDR

3 штами. Серед 6 *Enterobacter species* – 3 були MDR та 2 XDR. Усі *Acinetobacter baumannii* мали ознаки AMP: 1 – MDR та 6 – XDR. Серед *Pseudomonas aeruginosa* в одному випадку ідентифіковано PDR штаму та в одному MDR штаму.

На третьому етапі дослідження аналізовано склад мікробіоти, що колонізувала дренажі сальникової сумки та заочеревинної клітковини, які були видалені при завершенні лікування у 21 хворих на інфікований ГНП, з яких двоє померло та 19 – виписано з одужанням. Дренажі було видалено в середньому на 45,2 добу захворювання (діапазон 38–56 доба). Інтервал між другим та третім етапами бактеріологічного моніторингу в середньому складав 29,1 доби (діапазон 24 – 36 діб). В загальній структурі мікробіоти на третьому етапі дослідження отримано 50 мікробних ізолятів та ідентифіковано 10 видів мікроорганізмів. Переважали мікробні асоціації, які складали 13 випадків, ізольовані культури спостерігалися у 3 випадках. Частка грамнегативних мікроорганізмів становила 70% (35/50), грампозитивних – 20% (10/50), також у 10% (5/50) визначалась грибкова флора. Серед грамнегативних бактерій домінували *Klebsiella pneumoniae* (11/35) та *Acinetobacter baumannii* (9/35). Грампозитивна флора була представлена переважно *Enterococcus faecium* (5/10). Грибкова – виключно *Candida albicans*. «ESKAPE»-бактерії ідентифіковано в 72% (36/50) мікробних ізолятів. За профілем AMP ідентифіковані бактерії розподілилися таким чином: антибіотиконезрезистентні штами склали 28% (14/50), MDR 26% (13/50), XDR 40% (20/50), PDR 6% (3/50). MDR штами складали *Escherichia coli* 3/13, *Klebsiella pneumoniae* 4/13, *Enterococcus faecium* 3/13, *Acinetobacter baumannii* 2/13, *Enterobacter species* – 1/13. XDR бактерії були представлені

*Pseudomonas aeruginosa* 6/20, *Klebsiella pneumoniae* 5/20, *Acinetobacter baumannii* 5/20, *Escherichia coli* 2/20, *Enterococcus faecium* 1/20, *Staphylococcus aureus* 1/20. PDR – *Acinetobacter baumannii* 2/3, *Pseudomonas aeruginosa* 1/3. Узагальнююча характеристика мікроорганізмів та її таксономічна структура в динаміці відображена у таблиці 2.

На першому етапі дослідження збудники ПІ були представлені моноінфекцією у 18 хворих (85,7%), міксінфекцію зафіксовано у 3 пацієнтів (14,3%). На другому та третьому етапах дослідження моноінфекція сосстерігалась у 3 хворих (14,3%) а

змішану флору отримано у 18 пацієнтів (85,7%). При аналізі динаміки кількісної характеристики мікрофлори, що була ідентифікована на кожному етапі, встановлено зростання частоти міксінфекції (<0.001) між першим та другим етапами з 14,3% до 85,5%.

На першому етапі дослідження у 16 пацієнтів (76,2%) збудники ПІ не мали АМР, у 3 (14,3%) хворих встановлено МDR патогени та у 2 пацієнтів (9,5%) мали ХDR інфекцію. На другому етапі у 2 (9,5%) пацієнтів ознак АМР не спостерігалась, у 7 (33,3%) – МDR бактерії, у 11 (52,4%) – ХDR патогени, а у 1 пацієнта ПІ була спричинене-

**Таблиця 2.** Загальна структура та характеристика мікроорганізмів, що ідентифіковано у пацієнтів на інфікований гострий некротичний панкреатит

Бактерії	I етап n (%)	II етап n (%)	III етап n (%)	Всього n (%)
Вид мікроорганізмів у 21 пацієнта				
<i>Escherichia coli</i>	7 (28)	10 (21)	5(10)	23(18,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (12)	9 (19)	11(22)	23(18,7)
<i>Enterococcus faecium</i>	5(20)	4 (8)	5(10)	14(11,4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4(16)	6 (13)	3(6)	13(10,6)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2(8)	-	-	2(1,6)
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1(4)	-	2(4)	3(2,4)
<i>Enterobacter species</i>	2(8)	6(13)	1(2)	9(7,3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	7(15)	9(18)	16(13)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	-	1(2)	-	1(0,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	2(4)	7(14)	9(7,3)
<i>Citrobacter diversus</i>	-	1(2)	-	1(0,8)
<i>Proteus morgani</i>	1(4)	-	2(4)	3(2,4)
<i>Candida albicans</i>	-	2(4)	5(10)	7(5,7)
Рівень антибіотикорезистентності збудників панкреатичної інфекції у 21 пацієнта				
AMR «—»	20(80)	16(33)	14(28)	50(40,7)
MDR	3(12)	19(40)	13(26)	35(28,5)
XDR	2(8)	12(25)	20(40)	34(27,6)
PDR	-	1(2)	3(6)	4(3,3)
Всього ізолятів	25	48	50	123

**Таблиця 3.** Динаміка таксономічної структури мікроорганізмів, ідентифікованих у 21 пацієнта на інфікований гострий некротичний панкреатит

Показник		I етап n (%)	II етап n (%)	III етап n (%)	Рівень значущості відмінності, p
Кластер	AMP«-»	16 (76.2)	2 (9.5)	-	<0.001 <0.001
	MDR	3 (14.3)	7 (33.3)	1 (4.8)	
	XDR	2 (9.5)	11 (52.4)	17 (81)	
	PDR	-	1 (4.8)	3 (14.3)	

на PDR бактерією. На третьому етапі у 1 пацієнта (4,8%) отримано ізоляти, де були присутні MDR бактерії, у 17 пацієнтів (81%) – XDR штамми, а у 3 (14,3%). Динаміка зміни представлена у таблиці 3.

При проведенні аналізу виявлено збільшення ( $p < 0,001$  за критерієм Фрідмана) ступеню резистентності. Відсоток пацієнтів з кластером резистентності AMR«-» на другому етапі знизився з 76,2 % до 9,5%, а XDR зріс з 9,5% пацієнтів до 52,4%. На другому етапі рівень AMP мікроорганізмів зазнав змін у бік їх зростання в порівнянні з першим етапом ( $p < 0,05$ ). На третьому етапі виявлено подальше зростання рівня резистентності бактерій у порівнянні з першим та другим етапами ( $p < 0,05$ ).

**Дискусія.** Гострий панкреатит (ГП) – найбільш часте гостре запальне захворювання черевної порожнини у світі, рівень захворюваності якого щороку збільшується. Приблизно 20% випадків ГП ускладнюються некрозом та у 40–70% випадків інфікуванням, що зазвичай свідчить про несприятливий прогноз. Двома основними детермінантами смертності при гострому панкреатиті є органна недостатність та інфікований ГНП, ускладнені MDR-мікроорганізмами. Lee et al., 2014 виявили ізоляти MDR-інфекції у 29/46 (63%) пацієнтів із інфікованим ГНП.

Нещодавно опубліковане проспективне дослідження Індії представлено даними 209 пацієнтів з ГП: У 108 (52%)

пацієнтів розвинувся інфікований ГНП. Полімікробна інфекція спостерігалася у 51% пацієнтів. Найпоширенішою грамнегативною флорою виділялася *E.coli* (32%), найбільш поширеною грампозитивною флорою була *E. faecium* (7%), тоді як гриби були виділені у 13% випадків. Важливо, що 42% ізолятів складала MDR-інфекція, тоді як 25% складала XDR-інфекція.

Ретроспективне дослідження (2014–2018 рр.) проведене на базі кафедри загальної хірургії медичного університету Сюанву (Китай) представлено даними 205 пацієнтів з інфікованим ГНП (140 чоловіків і 65 жінок, середній вік –  $49,5 \pm 15,7$  років). Причиною розвитку інфікованого ГНП у 109 пацієнтів був біліарний панкреатит, у 67 пацієнтів гіперліпідемія, невідома етіологія у 12 пацієнтів, алкоголізм у 10 пацієнтів, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія у 6 пацієнтів та посттравматичний панкреатит у 1 пацієнта. У представленому дослідженні коефіцієнт MDR-грамнегативних бактерій (*K. pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *E.coli* та *A.baumannii*) становив від 23,68% до 72,73%. Коефіцієнт MDR-грампозитивних бактерій (*E. faecium*) становив 27,78%. Mourad et al., 2017 також повідомили, що тривале застосування антибіотиків призводить до бактеріальних та грибкових MDR-інфекцій, які також пов'язані з тривалою госпіталізацією та гіршим прогнозом. У представлених результатах дослідження у 39 пацієнтів розвинулися

грибкові інфекції та було культивовано 56 штамів патогенних грибів. Найпоширенішим патогенним грибом виявлено *S. albicans*. Зокрема, 39 випадків грибкової інфекції представлені змішаною інфекцією, а час виникнення грибкових інфекцій відстроченіший, ніж бактеріальних. Ця різниця може бути пов'язана з тривалим застосуванням антибіотиків широкого спектру дії та зниженням аутоімунітету у пацієнтів з інфікованим ГНП. Більшість досліджень вважають грибкову інфекцію фактором ризику смертності при ГНП. Превентивне використання антибіотиків широкого спектру дії або протигрибкова терапія може збільшити частоту бактеріальної або грибкової суперінфекції. Різниця частоти виникнення MDR-інфекції безпосередньо пов'язана з правильністю призначення антибіотиків. MDR-інфекція була виділена у 12,3% (15/122) пацієнтів у доповіді Würstle et al., 2019 з Німеччини та 6,7% (5/75) у звіті Sahar et al., 2018 із США. На відміну від цього, 86,8% (164/189) з них майже 50% пацієнтів (n = 94) набули XDR-інфекції, що стала головною причиною тривалого перебування в стаціонарі та реанімації та 63% (29/46) пацієнтів мали MDR-інфекцію в Індії та Кореї (Moka et al., 2018a, Lee et al., 2014). Враховуючи значно вищий ризик смертності та більш високу можливість неефективного лікування, виявлену у пацієнтів із інфікованим ГНП, спричиненими MDR-інфекцією, необхідно терміново відновити зусилля та ефективні стратегії запобігання проти MDR-інфекції, адже профілактика краще, ніж лікування (Ning et al., 2019). Стійкість грамнегативної флори до аміноглікозидів, фторхінолонів, інгібіторів беталактамаз, а також карбапенемів зростає за останній час, зберігається чутливість до колістину та тигецикліну. Грампозитивна флора залишається чутливою до ванкоміцину, лінезоліду і тей-

копланіну. Тривалість антибіотикотерапії повинна керуватися клінічними, рентгенологічними та лабораторними показниками (Khilnani et al., 2019). Зусилля щодо запобігання розвитку MDR-інфекції та використання програм нагляду у використанні антибіотиків мають першорядне значення для подальшого зниження рівня смертності від антибіотикорезистентності (Jain, Mahapatra & Gupta, 2018).

#### **Висновки.**

1. Збудники панкреатичної інфекції характеризуються зміною видового, кількісного складу, а також їхньої таксономічної структури, та ці метаморфози мають часозалежну тенденцію.
2. Видовий склад мікроорганізмів, що колонізують субстрат панкреатичної інфекції (гострі парапанкреатичні рідинні скупчення, відмежовані некротичні вогнища та післянекротичні порожнини), поліморфний та представлений як грамнегативною, так і грампозитивною флорою, яка зазнає динамічних змін, але на всіх етапах дослідження переважають «ESKAPE»-патогени.
3. Кількісна складова панкреатичної інфекції характеризується часозалежністю, що проявляється зростанням частоти мікробних асоціацій у хворих на інфікований гострий некротичний панкреатит.
4. Виявлені зміни рівня антимікробної резистентності ( $p < 0,001$ ), який зростає в динаміці проведення дослідження.

**Авторські внески:** концепція, Г.А. і Л.Л.; методологія, Г.А., Л.Л., Щ.І.; формальний аналіз, Л.Л., Г.А.; дослідження, Г.А., Л.Л., Щ.І., Ю.Д., М.Г.-Ю.; ресурси, Г.А.; курація даних, Г.А., Л.Л., Щ.І., Ю.Д., М.Г.-Ю.; письмово-оригінальний проект підготовки, Г.А., Л.Л., Щ.І.; огляд та редагування, Л.Л., Щ.І.;

**Фінансування:** Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

## ЛІТЕРАТУРА

- Haque, M., Sartelli, M., McKimm, J., & Bakar, M. A. (2018). Health care-associated infections—an overview. *Infection and drug resistance*, 11, 2321.
- Jain, S., Mahapatra, S. J., Gupta, S., & Garg, P. K. (2018). Infected pancreatic necrosis due to multidrug-resistant organisms and persistent organ failure predict mortality in acute pancreatitis. *Clinical and translational gastroenterology*, 9(10), 190.
- Khilnani, G. C., Zirpe, K., Hadda, V., Mehta, Y., Madan, K., Kulkarni, A., ... & Bhattacharya, P. (2019). Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 23 (Suppl 1), S1.
- Lee, H. S., Lee, S. K., Park, D. H., Lee, S. S., Seo, D. W., Kim, M. H., & Chong, Y. P. (2014). Emergence of multidrug resistant infection in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreatology*, 14(6), 450-453.
- Leppäniemi, A., Tolonen, M., Tarasconi, A., Segovia-Lohse, H., Gamberini, E., Kirkpatrick, A. W., ... & van Goor, H. (2019). 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World Journal of Emergency Surgery*, 14(1), 27.
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., ... & Paterson, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection*, 18(3), 268-281.
- Moka, P., Goswami, P., Kapil, A., Xess, I., Sreenivas, V., & Saraya, A. (2018). Impact of antibiotic-resistant bacterial and fungal infections in outcome of acute pancreatitis. *Pancreas*, 47(4), 489-494.
- Mourad, M. M., Evans, R. P. T., Kalidindi, V., Navaratnam, R., Dvorkin, L., & Bramhall, S. R. (2017). Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 99(2), 107-112.
- Ning, C., Huang, G., Shen, D., Bonsu, A. A. F., Ji, L., Lin, C., ... & Li, J. (2019). Adverse clinical outcomes associated with multidrug-resistant organisms in patients with infected pancreatic necrosis. *Pancreatology*, 19(7), 935-940.
- Sahar, N., Kozarek, R. A., Kanji, Z. S., Chihara, S., Gan, S. I., Irani, S., ... & Gluck, M. (2018). The microbiology of infected pancreatic necrosis in the era of minimally invasive therapy. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 37(7), 1353-1359.
- Santajit, S., & Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed research international*, 2016.
- Werge, M., Novovic, S., Schmidt, P. N., & Gluud, L. L. (2016). Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*, 16(5), 698-707.
- Würstle, S., Hapfelmeier, A., Wöhrle, C., Dichtl, K., Lahmer, T., Rasch, S., ... & Pichler, M. (2019). Changes in pathogen spectrum and antimicrobial resistance development in the time-course of acute necrotizing pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*.

## TAXONOMIC STRUCTURE OF PANCREATIC INFECTIOUS AGENTS IN PATIENTS WITH ACUTE NECROTIC PANCREATITIS

### **Markulin Georgiy-Julian**

Student, Bogomolets National Medical University

### **Yurkin Denys**

Student, Bogomolets National Medical University

### **Shchigel Ivanna**

Intern, Department of general surgery №1, Bogomolets National Medical University

### **Levchenko Liudmyla**

Postgraduate, Department of general surgery №1, Bogomolets National Medical University

### **Gorlach Andriy**

Professor assistant, Department of general surgery №1, Bogomolets National Medical University

**Summary.** The article describes the change in the level of antimicrobial resistance of infectious agents of acute infected necrotizing pancreatitis in patients in the dynamics of the disease and the treatment, classified the data according to the sensitivity of microorganisms. The main purpose of the prospective cohort study is to determine the taxonomic structure of pathogens of pancreatic infection in patients with acute necrotizing pancreatitis in the dynamics. The relevance of the study of this pathology is the importance of the phenomenon of increasing the level of antibiotic resistance during long-term antibiotic therapy, which is shown to patients with pancreatic infection. The methodology of the study consisted of three-stage bacteriological monitoring and subsequent qualitative and quantitative evaluation of microbial agents and antibiotic resistance characteristics according to the stratified classification of the European Center for Disease Control (Magiorakos et al., 2012): the taxonomic structure of pancreatic pathogens in 123 microbial isolates identified during the study was evaluated using antibioticogram results. The duration of the study was the entire duration of the diagnosed infectious process and averaged 33.4 days. The object of the study was selected microbial isolates, which were isolated in the above terms from the biological material of patients: aspirate parapancreatic fluid clusters in the initial stage, removed pancreatic sequesters in the second stage, and isolation from the drainage of the bursa omentalis and retroperitoneum in the third stage. The study empirically confirms and theoretically proves that the qualitative component of microbial pathogens of acute infected necrotic pancreatitis is characterized by time dependence: the level of classified resistance is higher in the third stage of the study compared with the obtained characteristics of the microorganisms in the first stage and, accordingly, in the second stage of the study; a consistent bacteriological characteristic indicates a transition from mono- to mixed infection ( $p < 0,001$ ) with the inclusion of all members of the 'ESKAPE'-group in the second stage and the predominance of the gram-negative flora at each stage. The fungal component of the microorganisms is represented by the sole pathogen since the second stage of the study in the group with bacteria only. The results of the study may be useful in predicting the success of antibiotic therapy at different stages of the disease and the expected bacteriological characteristics in successive bacteriological crops of biological material of patients during the acute infected necrotizing pancreatitis.

**Key words:** antibiotic resistance 1, pancreatic infection 2, taxonomic structure 3, acute necrotic infected pancreatitis 4, MDR-infection 5.

Manuscript is received 11.08.2019

Manuscript is accepted 03.09.2019