

Мікробіологічний моніторинг — знати ворога в обличчя

За матеріалами конференції

В умовах воєнних дій інфекційні ускладнення зустрічаються у 25-35% поранених. Мінно-вибухові травми завжди контаміновані змішаною бактеріальною флорою, а некротичні тканини сприяють швидкому поширенню інфекційного процесу. Антибіотикотерапія в умовах збройних конфліктів посідає ключове місце в лікуванні пацієнтів поряд із хірургічними методами ведення бойових травм. 20-21 вересня у змішаному форматі відбувся Конгрес анестезіологів України «КАН-2024», у рамках якого провідні спеціалісти в галузі охорони здоров'я представили сучасні рекомендації щодо проведення антибіотикотерапії та профілактики антибіотикорезистентності в умовах воєнних дій.

Ключові слова: антибіотики, антибіотикорезистентність, цефоперазон/сульбактам, Гепациф Комбі®.

Доповідь «Мікробіологічний моніторинг — знати ворога в обличчя» представив завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олег Анатолійович Лоскутов.

Спікер зазначив, що в клінічній практиці оцінка перебігу захворювання проводиться як на етапі первинної діагностики, так і після проведення етіопатогенетичного лікування. У наукових виданнях та клінічних дослідженнях широко використовується показник DALY (disability-adjusted life year), який оцінює сумарний «тягар хвороби». DALY складається із суми втрачених років життя через передчасну смерть (year lost life, YLL) та кількості років, які прожиті пацієнтом з інвалідністю з причини виникнення захворювання (years lived with disability, YLD). Таким чином, смертність і захворювання вдається оцінити в єдиних одиницях вимірювання й представити у вигляді узагальненого показника.

У 2024 році були опубліковані результати дослідження оцінки показника DALY щодо патогенів, які представляють усі групи інфекційних захворювань. Ця робота представляє найповнішу оцінку тягара, пов'язаного з інфекційними патогенами на сучасному етапі. З точки зору кількості оцінених мікроорганізмів і груп, а також інклюзивності залучених пацієнтів вдалося виявити ті збудники, які є найбільш небезпечними в клінічній практиці. Науковці охопили інформацію про більш ніж 21 млн ізолятів та 140 790 джерел патогенів, які вивчалися з 1 листопада 2019 року по 31 грудня 2023 року. Встановлено, що 2019 року 85 проаналізованих патогенів (включно з конкретними збудниками, групами патогенів, інфекційними станами та сукупними категоріями) були пов'язані з понад 700 млн DALY, що становило значну частку загального тягара від усіх захворювань. Навантаження, пов'язане з патогенами, становило 27,7% загального показника DALY в усіх вікових групах.

Мікроорганізми критичного рівня небезпеки

За оцінками фахівців, інфекції, пов'язані з грамнегативними бактеріями, такими як *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*, спричиняють найбільшу кількість захворювань: загалом 114 млн DALY на глобальному

рівні. Такий показник становить суттєву загрозу для системи охорони здоров'я, що призводить до збільшення витрат на лікування, тривалого перебування в лікувальних закладах та підвищеного рівня смертності, із додатковим ризиком епізодів спалахів інфекцій у лікарнях, які збільшують тягар хвороби. Крім того, вищезазначені інфекції часто виникають у людей з ослабленим імунітетом, у госпіталізованих пацієнтів, людей похилого віку або з наявними хронічними захворюваннями та часто спричинені патогенними видами, що несуть різні гени резистентності. Тому вирішення проблеми грамнегативних інфекцій потребує мультимодального підходу та змін у політиці інфекційного моніторингу, заснованих на точних оцінках розповсюдження, резистентності та способах боротьби з поширенням стійких штамів. Актуальним є питання активізації зусиль щодо розробки вакцин, враховуючи, що наразі вакцини проти вищезгаданих збудників відсутні.

Підсумовуючи результати дослідження, фахівці виділили найнебезпечніших збудників інфекційних захворювань:

- *Staphylococcus aureus*;
- *K. pneumoniae*;
- *E. coli*;
- *P. aeruginosa*;
- *A. baumannii*;
- *Helicobacter pylori*;
- різні види грибів як окрема група.

Автори вказують на те, що ці мікроорганізми становлять суттєву загрозу для всіх груп населення, оскільки госпіталізація безпосередньо є фактором поширення стійких патогенів, а в умовах неконтрольованого призначення антибіотиків — відповідно, і формування резистентності. Наприклад, *S. aureus* був основною причиною тягара DALY майже в третині країн світу. Раніше було показано, що цей вид бактерій пов'язаний із більш ніж 1 млн смертей у 2019 році та мав найвищий тягар смертності серед 33 бактерій у 135 країнах (IHME Pathogen Care Group, 2024).

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) також виділяє список бактеріальних патогенів, які є особливо небезпечними з точки зору рівня смертності та розвитку ускладнень, що пов'язано з їхньою антибіотикорезистентністю.

Критичний рівень пріоритетності включає:

- *A. baumannii*, стійкий до карбапенемів;

- *Enterobacterales*, стійкі до цефалоспоринов III покоління;

- *Enterobacterales*, стійкі до карбапенемів;

- *Mycobacterium tuberculosis*, стійкий до рифампіцину.

До високого рівня пріоритетності відносять:

- *Salmonella typhi*, стійкий до фторхінолонів;

- *Shigella spp.*, стійкі до фторхінолонів;

- *Enterococcus faecium*, стійкий до ванкомицину;

- *P. aeruginosa*, стійкий до карбапенемів;

- нечеревонотифозні сальмонели, стійкі до фторхінолонів;

- *Neisseria gonorrhoeae*, стійкий до цефалоспоринов III покоління й/або фторхінолонів;

- *S. aureus*, стійкий до метициліну.

Резистентність бактерій становить особливу небезпеку в регіонах масових поширень інфекційних захворювань. Розвиток бойових дій, що призводить до великої кількості госпіталізованих пацієнтів, контамінованих і комбінованих поранень та відсутності ефективної ізоляції, є головними причинами мікробної резистентності до більшості груп антибактеріальних препаратів. Це передбачає вивчення та аналіз терапевтичних стратегій з урахуванням мікробіологічного моніторингу закладу охорони здоров'я та чутливості патогена як до окремих препаратів, так і до їх комбінацій.

Перебіг інфекційного процесу під час збройних конфліктів

Особливістю надання медичної допомоги у збройних конфліктах є переміщення поранених, що створює умови для неконтрольованого розповсюдження штамів мікроорганізмів за межі стаціонарів. Початкові бактерії, що колонізують рану, є низьковірулентними патогенами, які не призводять до стійких інфекцій за умов лікування. Колонізація резистентними мікроорганізмами зростає під час евакуації, і, чим більше рівнів має остання, тим вища частота контамінації ран резистентними збудниками.

Таким чином, дані інфекції є результатом розповсюдженої внутрішньолікарняної флори на шляху до високоспеціалізованих центрів допомоги. У всіх дослідженнях щодо вивчення контамінованих бойових травм переважають



О.А. Лоскутов

грамнегативні бактерії: *Enterobacter aerogenes*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Proteus* і *E. coli*, а *A. baumannii* є найпоширенішим патогеном із різним рівнем домінування в культурах. Схоже, що *Acinetobacter* може бути пов'язаний із нозокоміальною передачею в зоні бойових дій та поза нею. Однак склад мікрофлори в кожному лікувальному закладі значно різниться і не піддається точному прогнозу, що утруднює проведення ефективної антибіотикотерапії на різних етапах евакуації.

За результатами дослідження контамінованих ран українських військових у 2017 році, 53% мікробіологічних культур належали до групи *Acinetobacter spp.*, 15% — до роду *P. aeruginosa*. Частота полімікробних ранових культур збільшувалася з 1-го тижня до 2-го після отримання поранення. Найпоширенішим полімікробним поєднанням було *A. baumannii* з різними видами ентеробактерій або іншими неферментативними грамнегативними мікроорганізмами (Kovalchuk P., Kondratiuk M., 2017).

У період із 2014 по 2022 рік мікробіологічна картина інфікованих ран мала певні зміни. Домінуючими мікроорганізмами у цей період були грамнегативні неферментуючі палички, карбапенем-резистентні *Acinetobacter spp.* та метало-β-лактамазопродукуючі *P. aeruginosa*. З-поміж представників родини *Enterobacteriaceae* вогнепальну рану найчастіше контамінували бактерії роду *Enterobacter* та *Klebsiella* із широким переліком генів, що відповідали за продукцію β-лактамаз та амінотрансфераз. У кожного п'ятого постраждалого з мінно-вибуховим пораненням виділяли грампозитивні коки (Фомін О.О. та співавт., 2023).

У період проведення досліджень із березня 2022 року по січень 2023 року спостерігалось збільшення відсотка домінування *A. baumannii* при мікробіологічному дослідженні бойових травм (63%). Особливостями даного збудника є швидкість розвитку антибіотикорезистентності. У 30% пацієнтів виявляли *K. pneumoniae*, натомість *P. aeruginosa* діагностували лише в 1% поранених. Поширеність інвазивних мультирезистентних грамнегативних бактерій була високою серед тих, хто отримав поранення або раніше проходив лікування. Тобто виникає так зване порочне коло: емпіричне використання антибіотиків широкого спектра дії під час транспортування до спеціалізованих закладів рятує життя, але сприяє повній стійкості мікроорганізмів до подальшої антибіотикотерапії.

У ході аналізу фенотипу та вивчення механізмів антибіотикорезистентних

Таблиця. Динаміка мікробіологічного пейзажу при мінно-вибуховій травмі (2015-2023)			
2015 рік	2014-2022 роки	2022-2023 роки	2023 рік
<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i>	<i>A. baumannii</i> , <i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>

бактерій, виділених з інфікованих ран військових, було виявлено гени, які кодують карбапенемази кількох класів — потужні ферменти, що викликають дезактивацію багатьох груп антибіотиків, зокрема в локусах генів *A. baumannii*, *P. aeruginosa* і *K. pneumoniae*. Встановлено, що з початку повномасштабної війни в Україні мультирезистентність ізолятів *A. baumannii* та *K. pneumoniae* сягнула 75,0 та 80,0% відповідно. Частка виділених полірезистентних *Staphylococcus spp.* становить близько 35,0% (Loban G. et al., 2023).

Спікер представив зведені дані щодо складу мікрофлори контамінованих ран при мінно-вибуховій травмі протягом останніх 8 років (таблиця).

Антибіотикотерапія в умовах резистентності збудників

У 2024 році українськими науковцями було проведено дослідження із встановлення мікробіологічного пейзажу інфекцій, бактеріємії та профілю чутливості збудників до антибіотиків в українських військових, які отримали мінно-вибухову травму в ході повномасштабного вторгнення. Усього було залучено 313 досліджень крові на стерильність. Грампозитивні збудники вдалося ідентифікувати у 14,8% випадків, грамнегативні мікроорганізми були встановлені у 6,9%, гриби — у 5%. Смертність серед пацієнтів, у яких були виявлені грамнегативні збудники, склала 63,15%, у випадку наявності грибкового ізоляту — 50%, при грампозитивній флорі — 23%. Методом регресії було показано, що наявність грамнегативного збудника в крові достовірно збільшує ризик смерті (Stepankyi D. et al., 2024).

Оцінка чутливості до антибактеріальних препаратів показала, що найбільш ефективними препаратами щодо ерадикації збудників були:

- *A. baumannii* — цефоперазон/сульбактам, колістин, тайгеміцилін;
- *E. coli* — цефоперазон/сульбактам, ертапенем, колістин, амікацин, тайгеміцилін;
- *Enterobacter spp.* — цефоперазон/сульбактам, імipінем, колістин, амікацин, тайгеміцилін;
- *K. pneumoniae* — колістин, тайгеміцилін;
- *P. aeruginosa* — колістин.

Підсумовуючи результати дослідження, професор О.А. Лоскутов відзначив найефективніші антибактеріальні препарати, здатні мінімізувати розвиток ускладнень і надійно протидіяти мікрофлорі ран: цефоперазон/сульбактам, колістин, тайгеміцилін, ертапенем, амікацин, імipінем, піперациклін/тазобактам. Більшість із них є препаратами резерву, що значно обмежує їх застосування в широких групах пацієнтів, оскільки розвиток резистентності до них спричинятиме поширення мультирезистентних штамів і великої кількості інфекційних ускладнень та підвищення рівня смертності. Натомість цефоперазон/сульбактам,

як показали результати дослідження, виявився ефективним щодо більшості патогенів.

Як зазначає ВООЗ, з-поміж 32 антибіотиків, які розробляються сьогодні для лікування інфекцій, спричинених патогенами зі списку пріоритетних, інноваційними можна вважати лише дванадцять. Аналіз зареєстрованих останніми роками антибактеріальних препаратів показує, що з 1 липня 2017 року реєстраційні посвідчення були видані лише на 13 нових антибіотиків, два з яких належать до нового хімічного класу препаратів і можуть бути визнані інноваційними. Це засвідчує наявність науково-технічних труднощів, пов'язаних з отриманням нових антибактеріальних препаратів, які були б одночасно ефективними проти бактерій і безпечними для людини.

Для прогнозування епідемічної ситуації та розробки протиепідемічних заходів, зокрема антибіотикотерапії, важливим є постійний моніторинг не лише видового складу, а й рівнів чутливості до антибіотиків збудників мінно-вибухових ран. Тому ефективність щодо багатьох збудників, комбінований склад і відсутність необхідності залучення антибіотиків груп резерву робить Гепацеф Комбі® (цефоперазон/сульбактам) препаратом вибору в лікуванні контамінованих поранень, при мікробіологічному дослідженні яких ідентифікують патогени критичного рівня.

Гепацеф Комбі® діє шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної стінки, а сульбактам є незворотним інгібітором найважливіших β-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до β-лактамних антибіотиків. Крім того, спостерігається синергізм дії у вигляді зниження мінімальних концентрацій компонентів, що пригнічують патогени, порівняно з такими ж концентраціями кожного препарату окремо. У поєднанні з цефоперазоном сульбактам інгібує β-лактамази і тим самим покращує ефективність цефоперазону щодо грамнегативних стійких бактерій, у тому числі високостійких ентеробактерій.

Гепацеф Комбі® впливає на різні мікроорганізми з вираженою дією проти:

- грампозитивних мікроорганізмів: *S. aureus* (штами, які продукують або не продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичні стрептококи групи А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолітичні стрептококи групи В), інші штами β-гемолітичних стрептококів, багато штамів *Streptococcus faecalis* (ентерокок);
- грамнегативних мікроорганізмів: *E. coli*, види *Klebsiella*, види *Enterobacter*, види *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, види *Providencia*, *Serratia* (включаючи *S. marcescens*), *Salmonella* та *Shigella*, *P. aeruginosa* та інші види *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria*

gonorrhoeae, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*;

- анаеробних мікроорганізмів: грамнегативні бацили (включаючи *Bacteroides fragilis*, інші види *Bacteroides* та *Fusobacterium*), варіанти грамнегативних і грампозитивних патогенів (включаючи види *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* і *Veillonella*), грампозитивні бацили (включаючи види *Clostridium*, *Fusobacterium* і *Lactobacillus*).

Гепацеф Комбі® призначений для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення. Рекомендована добова доза препарату становить 2-4 г. Гепацеф Комбі® вводять кожні 12 год у рівномірному розподіленні дози. При тяжких або рефрактерних інфекціях добова доза може бути збільшена до 8 г. Перевагою є те, що лікарський засіб досягає терапевтичних рівнів у всіх рідинах і тканинах організму, що надзвичайно важливо при мінно-вибухових пораненнях, оскільки саме периферичні тканини та некротичні детрити є джерелом поширення інфекційного процесу.

Дослідження показують, що сульбактам, інгібітор β-лактамази класу А, доданий до цефоперазону, забезпечує комбіновану форму, яка забезпечує кращу дію проти *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* та *A. baumannii*, ніж цефоперазон окремо. Цефоперазон/сульбактам (1:1 або 1:2) має вищу активність in vitro проти більшості мультирезистентних мікроорганізмів (*Enterobacteriaceae*, що продукують

β-лактамази розширеного спектра, і стійких до карбапенемів *A. baumannii*). Сульбактам також демонструє хорошу внутрішню активність проти стійких до карбапенему штамів *Acinetobacter*, іноді навіть у присутності генів карбапенемаз, що свідчить про нестабільний рівень даних ферментів. Таким чином, комбінація цефоперазону та інгібітора β-лактамази сульбактаму може бути ефективним засобом проти стійких мікроорганізмів, якщо необхідні показники фармакокінетики в сироватці крові будуть досягнуті на відповідному рівні (Yee-Huang K. et al., 2021).

Мікроорганізми, що викликають інфекцію бойових ран, є носіями численних генетичних детермінант резистентності до антибіотиків. Переміщення пацієнтів, порушення послідовності призначення та заміни антибіотиків сприяє росту антибіотикорезистентності та кількості ускладнень. Комбінований антибіотик цефоперазон/сульбактам (Гепацеф Комбі®) є ефективним вітчизняним препаратом, який характеризується широким спектром протимікробної активності проти найстійкіших груп патогенів. Гепацеф Комбі® може бути препаратом вибору для антибіотикотерапії тяжких інфекцій, спричинених мікрофлорою групи критично небезпечних патогенів за визначенням ВООЗ.

Підготувала Катерина Пашинська



Впевнений шлях подолання антибіотикорезистентності

ГЕПАЦЕФ КОМБІ
Gepacef comby

Гепацеф комбі 2.0 г №1 – перший вітчизняний цефалоспориновий III покоління (цефоперазон), захищений інгібітором β-лактамаз – сульбактамом!

- Сульбактам інактивує β-лактамази і потенціює бактеріцидну активність цефоперазону¹
- Розширена активність відносно штамів, резистентних до цефоперазону, враховуючи *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia marcescens* і *Acinetobacter spp.*³
- Висока активність проти анаеробних бактерій⁴

Склад: діючі речовини: цефоперазон, сульбактам

1 флакон містить стерильний суміш цефоперазону натрієвої солі та сульбактаму натрієвої солі (1:1), у перерахуванні на цефоперазон – 1,0 г та сульбактам – 1,0 г.

ПОКАЗАННЯ. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (верхньої і нижньої відділів);
- інфекції сечовивідних шляхів (верхньої і нижньої відділів);
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини;
- септицемія;
- менінгіт;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання органів малого таза, ендометрит, гіперметроїз та інші інфекції статевих органів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до діючих речовин (сульбактам, цефоперазон), до бета-лактамінів або до будь-яких допоміжних речовин.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Речовини препарату можна вводити внутрішньовенно та внутрішньом'язово. Дорослим застосовувати середньодобову дозу 2–4 г (введення кожні 12 годин). При тяжкому перебігу інфекції дозу можна збільшити до 8 г на добу при стандартній ділянці речовини 1:1 (тобто вміст цефоперазону 4 г).

МОЖЛИВІ ПОБОЧНІ РЕАКЦІЇ. Більшість побічних ефектів є легкими або помірними ступеня тяжкості та мають сприятливий перебіг при тривалому лікуванні: діарея, нудота і блювання, ексудативний мультиформний еритем, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, кропив'янка, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, серцебиття, синдром Стивенса-Джонсона, підвищення рівня печінкових ферментів та ін.

Інформація надана в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції до медичного застосування ГЕПАЦЕФ комбі порочено для розчину для ін'єкцій.

Мікроорганізми неадекватно вивчаються. Сферозаполіти і бета-лактамази інгібітори.

ВІДПОВІДАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

1. Системна дослідження ринку «Арттеріум» від 8 листопада 2021 року.

2. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Гепацеф комбі порочено для розчину для ін'єкцій.

3. In vitro ефект у бітві: сульбактам-інгібітор комбінації цефоперазону натрієвої солі та сульбактаму натрієвої солі (1:1) проти ефективності комбінації β-лактамінових інгібіторів β-лактамаз проти бактерій, які є субстратами запальних інфекцій. S. M. P. 1999. Int J Antimicrob Agents. 1999 Aug 12 Suppl 1:59-14. ISSN 0924-6460. doi: 10.1016/S0924-6460(99)00086-2.

4. Вахуш В.В., Хоменко Т.В. Застосування цефалоспоринових III покоління у сучасних умовах та засади раціональної антибіотикотерапії: особливості та тенденції у виборі відповідного препарату/ Збірник в Україні. Т. 18. – 2016. – №2 – С. 1-7.

Інформація про лікарський засіб викладена для медичних, фармацевтичних працівників.

Для використання у професійній діяльності.

Виробник: АТ «Лікарствоприпарат» (01052, Україна, м. Київ, вул. Сахаровського, 139).

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 03.07.2024 р.

«Арттеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM