

УДК 616-001.4-022-057.36-085.33:612.017.1:355.443

DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.21.2-6>

ЧУТЛИВІСТЬ ЗБУДНИКІВ РАНОВОЇ ІНФЕКЦІЇ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПІСЛЯ МІННО-ВИБУХОВОЇ ТРАВМИ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ: РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Белей Н.А., Згржебловська Л.В.

Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

УДК 616-001.4-022-057.36-085.33:612.017.1:355.443

DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.21.2-6>

ЧУТЛИВІСТЬ ЗБУДНИКІВ РАНОВОЇ ІНФЕКЦІЇ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПІСЛЯ МІННО-ВИБУХОВОЇ ТРАВМИ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ: РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Белей Н.А., Згржебловська Л.В.

Вступ. Мінно-вибухова бойова травма асоційована зі значним поширенням інфекційних ускладнень, частота яких сягає 48,2% залежно від локалізацій та тяжкості поранень [1]. Ранова інфекція характеризується високими рівнями резистентності збудників до антибактеріальних (а/б) засобів [2–4]. Тому нашою метою було встановлення чутливості до а/б засобів збудників ранової інфекції у військовослужбовців із бойовою травмою.

Матеріали і методи. Нами проведено ретроспективне одноцентрове когортне дослідження пацієнтів із мінно-вибуховою травмою, які мали інфекційні ускладнення (ранову інфекцію та/або бактеріємію) чи підозру на них. Дослідження було проведено на базі закладу L4-L5 медичної евакуації і включало період з 24 лютого 2022 по 14 березня 2024. Були зібрані демографічні, клінічні та лабораторні дані когорти пацієнтів. Посіви та аналіз чутливості ізолятів проводилися згідно зі стандартними операційними процедурами закладу та галузевих керівних настанов. Статистичний аналіз проводився у програмному забезпеченні MS Excel та R 4.4.1.

Результати. Серед включених у дослідження пацієнтів (n=448) було проведено 1169 посівів з рани та отримано 1531 бактеріальний ізолят. Кумулятивна резистентність до а/б групи доступу, спостереження та резерву становила відповідно 71%, 78,4% та 54,4% від усіх проведених тестів. Низькі рівні резистентності спостерігалися тільки до ванкоміцину (5,1%), колістину (11%)

та тігецикліну (17,3%). Серед найпоширеніших збудників для *K.pneumoniae* низькі рівні резистентності були характерні до колістину (13,8%) та тігецикліну (13,5%), для *A.baumannii* – до цефоперазон/сульбактаму (16,5%), колістину (0,9%) та тігецикліну (12,3%) та для *P.aeruginosa* – до колістину (7%). Кумулятивна резистентність менш поширених ізолятів варіювала від 29,6% до 62,6%.

Обговорення та висновки. Резистентність збудників ранової інфекції є надзвичайно високою та перевищує описані в літературі дані для інших конфліктів та цивільних пацієнтів, а вибір а/б звужений до препаратів резерву. Пацієнти з рановою інфекцією потребують якомога скорішого призначення таргетної а/б терапії з урахуванням актуальних даних чутливості до а/б.

Ключові слова: мінно-вибухова травма, бойова травма, ранова інфекція, чутливість до антибіотиків.

UDC 616-001.4-022-057.36-085.33:612.017.1:355.443

DOI https://doi.org/10.32782/2411-9164.21.2-6

SENSITIVITY OF WOUND INFECTION PATHOGENS TO ANTIBACTERIAL DRUGS AFTER MINE-BLAST TRAUMA IN MILITARY PERSONNEL: RESULTS OF A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Belei N.A., Zghrzhelovska L.V.

Introduction. Combat injuries are associated with a significant prevalence of infectious complications, reaching up to 48.2% of patients depending on the location and injury severity [1]. High levels of pathogen resistance to antibacterial agents is common for wound infection [2–4]. Therefore, our aim was to determine the sensitivity of wound infection pathogens to antibacterial agents in military personnel with combat trauma.

Materials and methods. We conducted a retrospective single-center cohort study of patients with blast injuries who had infectious complications (wound infection and/or bacteremia) or suspicion for them. The study was conducted at L4-L5 hospital and covered the period from February 24, 2022, to March 14, 2024. Demographic, clinical and laboratory data of the patient cohort were collected. Cultures and sensitivity analysis of isolates were performed according to standard operating procedures of the institution and relevant guidelines. Statistical analysis was performed using MS Excel and R 4.4.1 software.

Results. Among the patients included in the study (n=448), 1169 wound cultures were performed and 1531 bacterial isolates were obtained. The cumulative resistance to antibiotics in the access, observation and reserve groups were 71%, 78.4% and 54.4% of all tests performed, respectively. Low levels of resistance were observed only to vancomycin (5.1%), colistin (11%) and tigecycline (17.3%). Among the most common pathogens, *K.pneumoniae* had low levels of resistance to colistin (13.8%) and tigecycline (13.5%), *A.baumannii* – to cefoperazone/sulbactam (16.5%), colistin (0.9%) and tigecycline (12.3%), and *P.aeruginosa* – to colistin (7%). The cumulative resistance of less common isolates ranged from 29.6% to 62.6%.

Discussion and conclusions. The resistance of wound infection pathogens is extremely high and exceeds the data described in the literature for other conflicts and civilian patients. Choice of antibiotics is limited to reserve drugs. Patients with wound infection require targeted antibiotic therapy as soon as possible, taking into account current data on antibiotic susceptibility.

Key words: mine-explosive injury, combat injury, wound infection, sensitivity to antibiotics.

Вступ. Вибір препаратів для раціональної антибіотикотерапії був і залишається викликом для клініцистів. Такий виклик набрав нового значення на тлі триваючої російської агресії проти України та зростання кількості пацієнтів із рановими інфекціями після мінно-вибухових травм. Загалом, збройні конфлікти сприяють поширенню резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних (а/б) засобів [5]. Проте ця проблема стає ще більш актуальною в умовах зростаючої резистентності збудників до а/б препаратів в Україні. Зокрема, Європейський центр з профілактики та контролю захворюваності (ECDC) окремо наголошує на високій імовірності наявності резистентної мікрофлори у рановій інфекції у пацієнтів з України і рекомендує відповідно коригувати тактику догляду та лікування [6].

На основі досвіду війни в Іраку та Афганістані Tribble et al. наводить частоту виникнення інфекцій на рівні 35% серед поранених протягом періоду початкової госпіталізації після бойової травми [7]. Частота виникнення може залежати, зокрема, від локалізації травми та ступеня ураження анатомічної ділянки – у разі ампутації кінцівки частота може сягати 48,2% [1]. Згідно з описаними даними, серед збудників ранової інфекції після мінно-вибухової травми переважають грам-негативні ізоляти – *A.baumannii*, *Paeruginosa*, *E.coli* [8]. Хоча наведені дані відображають результати когорти пацієнтів, які отримали поранення у ході кампанії в Іраку та Афганістані, подібні результати наводять й інші автори [9]. Домінування грам-негативної флори з переважанням ізолятів *A.baumannii* та *Paeruginosa* підтверджується українськими авторами у пацієнтів-військових із мінно-вибуховою травмою [10; 11].

Ранова інфекція після мінно-вибухової травми часто пов'язана із мультирезистентністю збудників. Зокрема, серед поранених у ході громадянської війни у Сирії частота виділення мультирезистентних збудників становила від 47% до 66% [2; 3]. Про високий рівень резистентності мікрофлори рани повідомляли також українські автори [4]. Зокрема, Кріштафор та співавт. показали зміну динаміки чутливості до окремих збудників на горизонті у 8 років з 2014 по 2022: спостерігалася тенденція до зниження чутливості збудників до карбапенемів, значна стійкість до цефалоспоринов, у тому числі захищених, та деяке зростання чутливості до фторхінолонів [4].

Зважаючи на необхідність постійного моніторингу рівнів резистентності до а/б засобів [12], проведення таких досліджень є важливим для оптимізації а/б-терапії поранених військових.

Мета дослідження. З огляду на актуальність проблеми ранових інфекцій у пацієнтів з бойовою травмою метою цього дослідження було встановлення чутливості до а/б засобів збудників ранової інфекції у військовослужбовців, які зазнали мінно-вибухової травми, що дозволить оптимізувати вибір антибіотикотерапії та покращити клінічні результати лікування поранених.

Матеріали і методи. Нами проведено ретроспективне одноцентрове когортне дослідження пацієнтів із мінно-вибуховою травмою, які мали інфекційні ускладнення (ранову інфекцію та/або бактеріємію) чи підозру на них. Дослідження було проведено на базі закладу, який бере участь у медичній евакуації поранених на рівні L4-L5, і охоплювало часовий проміжок із 24 лютого 2022 по 14 березня 2024. Основними критеріями включення були статус пацієнта як військовослужбовця, факт отримання пацієнтом мінно-вибухової травми в умовах бойових дій, наявність результатів мікробіологічного дослідження

рани та/або крові, що розглядалося як ознака наявності інфекційного процесу чи підозри на нього згідно з внутрішніми розпорядженнями закладу щодо призначень мікробіологічних досліджень. Серед критеріїв виключення важливими були госпіталізація з приводу захворювання, не пов'язаного із мінно-вибуховою травмою, травма внаслідок ДТП, час від поранення до поступлення у лікувальний заклад >30 днів, відсутність демографічних та/або клінічних даних про пацієнта, продовження перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні на період збору даних.

Збір даних відбувався вручну і проходив у 2 етапи. На першому етапі відбулася ідентифікація та запис даних щодо мікробіологічних досліджень рани/крові у пацієнтів-військовослужбовців. На цьому етапі фіксувалися таксономічні дані виділених ізолятів, дата забору матеріалу для дослідження та дані чутливості до а/б. На другому етапі у пацієнтів, для яких зафіксовані дані мікробіологічних досліджень, відбувався збір демографічної та клінічної інформації, зокрема дата отримання травми, дата поступлення, тривалість перебування у стаціонарі, результат лікування тощо. Зібрані дані формувалися у базу даних у програмі MS Excel.

Бактеріологічні дослідження та аналіз ізолятів на чутливість до а/б проводився персоналом мікробіологічної лабораторії закладу, яка є підрозділом загально-клінічної лабораторії закладу в рамках стандартного ведення пацієнтів та згідно зі стандартними операційними процедурами лікарні. Забір матеріалу відбувався в умовах операційної після попередньої обробки країв рани антисептиком. Після промивання ранового ексудату фізіологічним розчином відбувався забір матеріалу для дослідження стерильним тампоном або взяттям біоптату розміром приблизно 0,5x0,5 см. Матеріал поміщали у стерильний фізіологічний розчин у відповідній пробірці та транспортували до лабораторії протягом 2 годин від взяття зразків. Обробка та культивування зразків відбувалося згідно зі стандартними методами медичної мікробіології. У разі росту мікроорганізмів колонії висівали на елективні середовища для ідентифікації біохімічним класичним методом. Чутливість виділених мікроорганізмів до а/б засобів визначали диско-дифузійним методом з контролем якості. За необхідності видову ідентифікацію та визначення чутливості ізолятів до антимікробних препаратів проводили з використанням мікробіологічного аналізатора VITEK 2.

Для класифікації ступеня антибіотикорезистентності ізолятів використовувався такий підхід: панрезистентними (PDR) вважалися ізоляти, стійкі до всіх антибіотиків; екстенсивно резистентними (XDR) – чутливі до 1–2 а/б; мультирезистентними (MDR) – стійкі щонайменше до двох антибіотиків, але чутливі до більш ніж двох а/б; немультirezистентними/чутливими (non-MDR) – стійкі до 0–2 а/б. У разі проміжного результату чутливості до а/б засобу вважалося, що такий результат еквівалентний 0,5 чутливого результату та сумувався у разі декількох результатів проміжних результатів чутливості для ізолята.

Статистичний аналіз проводився у програмному забезпеченні MS Excel та R 4.4.1. У аналіз включалися збудники, яких було виявлено понад 30 ізолятів за весь період дослідження. Аналіз чутливості до а/б проводився тільки для тих препаратів, де кількість спостережень чутливості була >30. Для порівняння категорійних даних використовувався тест хі-квадрат. Для порівняння відсотків двох груп використовувався критерій Фішера з поправкою Йейтса. Для визначення 95% довірчого інтервалу використовувався рівень значущості 0,05. Аналіз

вважався статистично значущим, якщо р-значення було $\leq 0,05$. Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Результати. Всього за період з 24.02.2022 по 14.03.2024 у закладі було проліковано 1593 пацієнти-військовослужбовці, які разом мали 1797 епізодів госпіталізації. Критеріям включення, наведеним у розділі «Матеріали і методи», відповідали 448 пацієнтів. Середній вік становив 36,8 року (СВ 9,4). З огляду на специфіку популяції чоловіків у вибірці було 447 пацієнтів (99,78), жінок – 1 пацієнтка (0,22%).

Нами ідентифіковано 1486 бактеріологічних досліджень рани/крові у наведених когорті пацієнтів та отримано 2136 результатів/ізолятів. З них посіви рани проводилися 371 пацієнту, при цьому проведено 1169 дослідження та отримано 1812 результатів/ізолятів. Одному пацієнту у середньому проводилися $3,13 \pm 0,16$ (діапазон 1–31) бактеріологічні дослідження рани.

Медіана часу від моменту поранення до проведення бактеріологічного дослідження рани становила 16,5 дня (МКД 8-40), а від моменту госпіталізації до дослідження – 10 днів (МКД 2-32,5).

Після виключення посівів без росту, а також грибкових ізолятів у аналізі резистентності бактеріальних збудників було включено 1531 ізолят. З них 19 (1,24%) збудників мали менше 5 спостережень чутливості до а/б, тому вони були виключені з аналізу. Таким чином, у кінцевий аналіз увійшли 1512 ізолятів.

У загальний аналіз чутливості до а/б включено 36 препаратів, які мали ≥ 30 спостережень чутливості незалежно від виявленого ізолята. Сумарно для цих препаратів проведено 21202 тести на чутливість, з них резистентними виявилися 69,44% (95% ДІ 69,33%–69,55%) тестів, 26,59% (95% ДІ 26,52%–26,66%) – чутливими, а 3,97% (95% ДІ 3,94%–4,00%) показали проміжну чутливість.

А/б групи доступу згідно зі Стандартою медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» [13], які були включені в аналіз, показали кумулятивну резистентність на рівні 71,02% (95% ДІ 69,72%–72,32%). Найвища резистентність спостерігалася до амоксициліну/клавуланату – 92,03% (95% ДІ 90,04%–94,02%), а найнижча – до кліндаміцину – 41,57% (95% ДІ 34,34%–49,40%) (рис. 1).

Для а/б засобів групи спостереження було доступно 10073 спостережень чутливості збудників. Кумулятивна резистентність становила 78,37% (95% ДІ 77,56%–79,17%). Резистентність понад 90% показали цефуроксим – 100%, цефотаксим – 92,06% (95% ДІ 84,13%–98,41%), цефтазідім – 91,79% (95% ДІ 89,90% – 93,56%), офлоксацин – 91,45% (95% ДІ 88,82%–93,86%) та цефепім – 90,30% (95% ДІ 88,50%–92,00%). За результатами аналізу найнижчу резистентність демонстрували ванкоміцин – 5,13% (95% ДІ 1,71%–9,40%), цефокситин – 36,00% (95% ДІ 25,33%–46,67%) та моксіфлоксацин – 54,35% (95% ДІ 47,83%–60,87%) (рис. 2).

Сумарна кількість спостережень чутливості до а/б засобів групи резерву та а/б, не включених у Стандарт, становила 6457, з них резистентними виявилися 54,36% (95% ДІ 53,14% – 55,57%). Найвищу резистентність продемонстрував цефтріаксон – 95,35% (95% ДІ 93,71%–96,86%). Також висока резистентність була характерна для левофлоксацину – 86,01% (95% ДІ 84,13%–87,83%). Найнижча резистентність спостерігалася до лінезоліда – 6,18% (95% ДІ 3,48%–

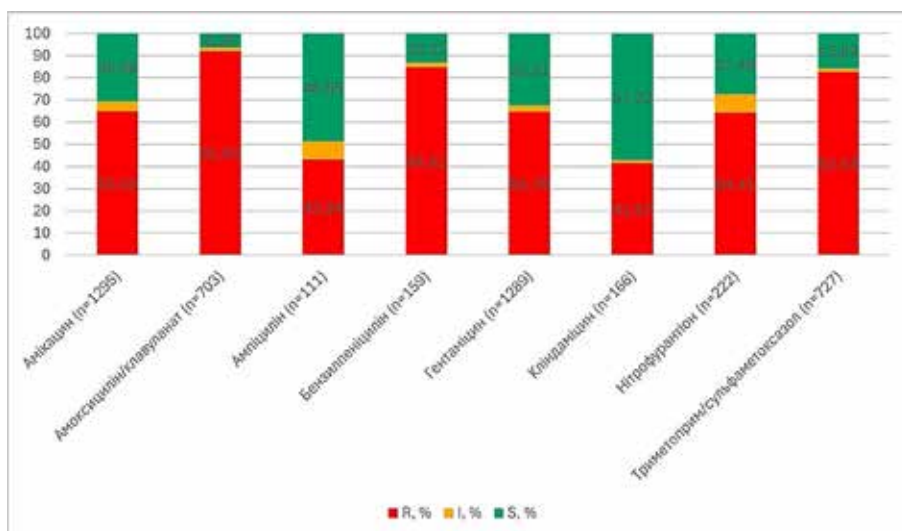


Рис. 1. Профіль кумулятивної чутливості а/б групи доступу

Примітка. Тут і далі R – резистентні тести; I – тести із проміжною чутливістю; S – чутливі тести.

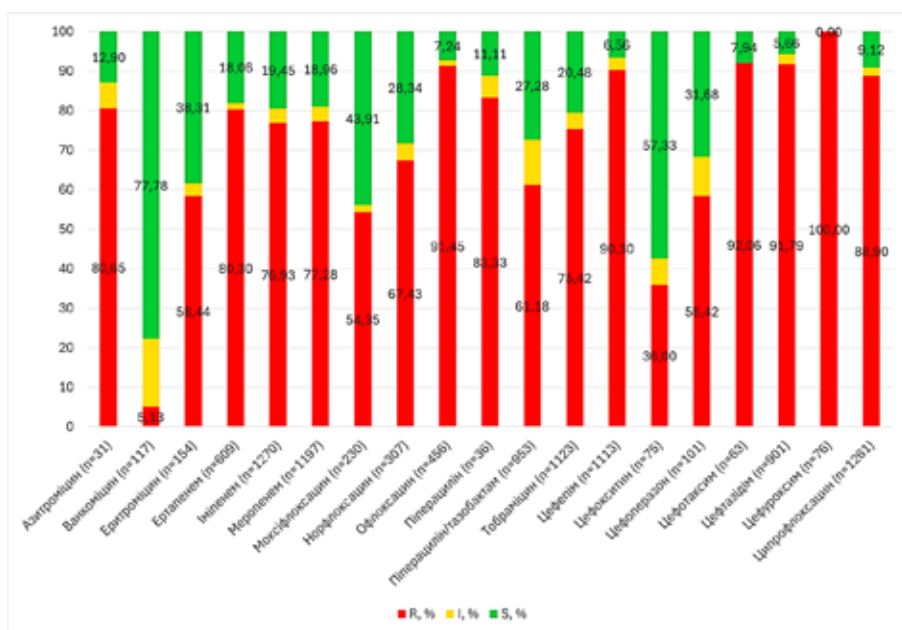


Рис. 2. Профіль кумулятивної чутливості а/б групи спостереження

9,27%), колістина – 10,97% (95% ДІ 9,12%–12,90%) та тігецикліна – 17,25% (95% ДІ 14,83%–19,66%) (рис 3).

Аналіз профіля чутливості ізолятів *K.pneumoniae* (n=417) включав 6795 спостережень чутливості до антибіотиків. Із них збудник виявився резистентним

у 79,96% тестів (95% ДІ 79,00%–80,91%). Резистентність на рівні понад 90% була характерна для амоксициліну/клавуланату – 96,53% (95% ДІ 94,51%–98,27%), цефуроксиму – 100,00%, цефтріаксону – 97,72% (95% ДІ 96,01%–99,15%), цефтазідіму – 95,83% (95% ДІ 93,45%–97,92%), цефоперазону – 90,70% (95% ДІ 81,40%–97,67%), цефотаксиму – 90,70% (95% ДІ 81,40%–97,67%), цефепіму – 90,70% (95% ДІ 81,40%–97,67%), ертапенему – 90,88% (95% ДІ 87,62%–93,81%), тобраміцину – 90,88% (95% ДІ 87,62%–93,81%), ципрофлоксацину – 90,88% (95%

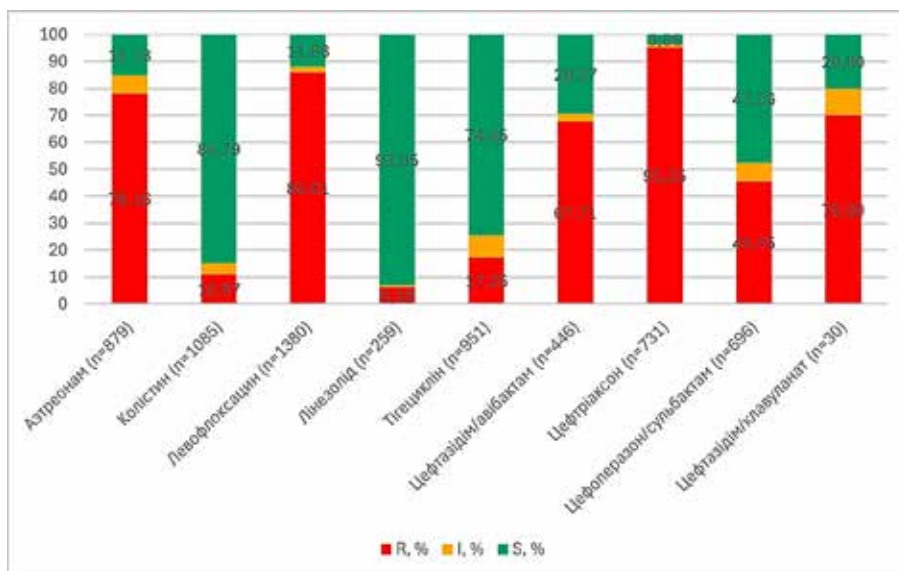


Рис. 3. Профіль кумулятивної чутливості а/б групи резерву та а/б, які не увійшли у класифікацію Стандарту



Рис. 4. Профіль чутливості ізолятів *K. pneumoniae* до антибіотиків

ДІ 87,62%–93,81%), левофлоксацину – 96,95% (95% ДІ 95,01%–98,61%), офлоксацину – 96,07% (95% ДІ 93,26%–98,88%), нітрофурантіону – 96,07% (95% ДІ 93,26%–98,88%), азтреонаму – 94,38% (95% ДІ 91,88%–96,88%). Навпаки, найнижчі рівні резистентності спостерігалися для колістину – 13,82% (95% ДІ 10,30%–17,34%), тігецикліну – 13,49% (95% ДІ 9,87%–17,43%), амікацину – 59,04% (95% ДІ 53,99%–64,10%) та гентаміцину – 65,67% (95% ДІ 60,95%–70,15%) (рис. 4).

Для визначення профілю резистентності *A.baumannii* (n=387) було включено 5161 тест на чутливість до антибіотиків. Резистентність ізолятів спостерігалася у 72,47% спостережень (95% ДІ 71,25%–73,69%). Резистентність у понад 90% тестів була виявлена для амоксицилін/клавуланату – 96,72% (95% ДІ 93,44%–99,18%), цефтріаксону – 99,25% (95% ДІ 97,76%–100,00%), цефтазідиму – 98,54% (95% ДІ 96,60%–100,00%), цефепіму – 98,55% (95% ДІ 97,09%–99,64%), ертапенему – 99,07% (95% ДІ 97,20%–100,00%), ципрофлоксацину – 95,04% (95% ДІ 92,71%–97,08%), левофлоксацину – 96,76% (95% ДІ 94,86%–98,38%), офлоксацину – 97,22% (95% ДІ 93,52%–100,00%), азтреонаму – 95,51% (95% ДІ 92,13%–98,31%). Найнижчі рівні резистентності були характерні для колістину – 0,86% (95% ДІ 0,00%–2,01%), тігецикліну – 12,31% (95% ДІ 8,46%–16,54%) та цефоперазон/сульбактаму – 16,48% (95% ДІ 12,09%–20,88%). Для гентаміцину, тобраміцину та цефтазідім/авібактаму спостерігався проміжний рівень резистентності – 63,76% (95% ДІ 58,99%–68,52%), 57,42% (95% ДІ 52,38%–62,46%) та 66,67% (95% ДІ 57,58%–75,76%) відповідно (рис. 5).

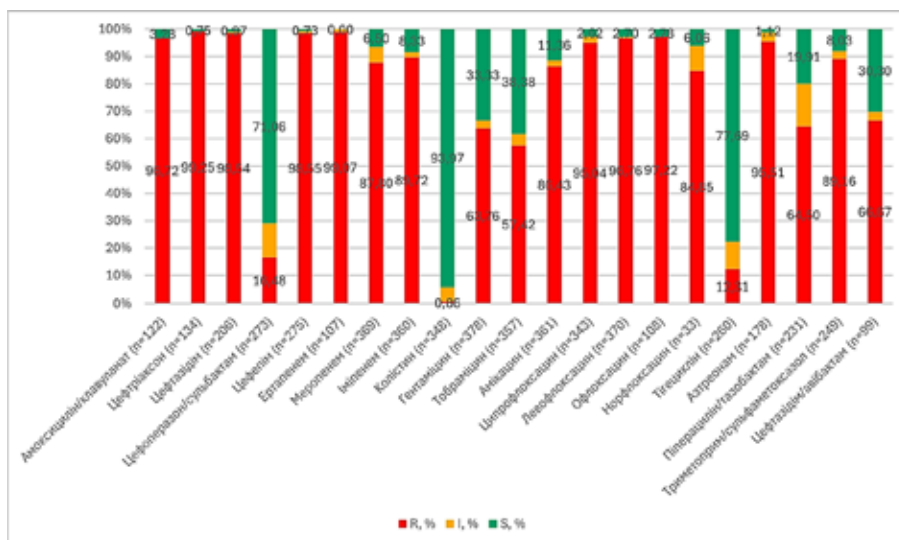


Рис. 5. Профіль чутливості ізолятів *A.baumannii* до антибіотиків

Аналіз профілю чутливості ізолятів *Paeruginosa* (n=236) включав 3072 тести на чутливість до антибіотиків. Резистентність до препаратів була виявлена у 75,33% (95% ДІ 73,80%–76,85%). Резистентність понад 90% була виявлена для амоксицилін/клавуланату – 100,00% (95% ДІ 0,00%–100,00%), цефтріаксону – 100,00% (95% ДІ 0,00%–100,00%) та триметоприм/сульфаметоксацилу – 97,22% (95% ДІ 91,67%–100,00%). Найменша резистентність спостерігалася до колісти-

ну – 7,00% (95% ДІ 3,50%–10,50%). Проміжні рівні резистентності були характерними для азтреонаму – 45,63% (95% ДІ 38,83%–52,43%), піперацилін/тазобактаму – 51,23% (95% ДІ 44,33%–58,13%), цефтазідім/авібактаму – 68,25% (95% ДІ 57,14%–79,37%) та цефоперазон/сульбактаму – 69,09% (95% ДІ 60,00%–77,27%) (рис. 6).



Профіль чутливості ізолятів *Paeruginosa* до антибіотиків

Також нами було проаналізовано профілі чутливості менш поширених ізолятів до а/б препаратів. Зокрема, аналіз чутливості ізолятів *Ent.faecalis* (n=83) було проведено на основі 754 спостережень чутливості до антибіотиків, 37,97% (95% ДІ 34,47%–41,39%) яких виявилися резистентними. Найбільший рівень резистентності *Ent.faecalis* спостерігався до імipенему – 71,62% (95% ДІ 60,81%–81,08%), норфлоксацину – 66,15% (95% ДІ 53,85%–76,92%) та левофлоксацину – 61,04% (95% ДІ 50,65%–71,43%). Низькі рівні резистентності, своєю чергою, виявилися до лінезоліду – 2,74% (95% ДІ 0,00%–6,85%), тігекікліну – 1,75% (95% ДІ 0,00%–5,26%) та ванкоміцину – 1,75% (95% ДІ 0,00%–5,26%) (рис. 7).

Профіль чутливості *E.coli* (n=74) був встановлений на основі 1046 спостережень чутливості до антибактеріальних засобів. Частка резистентних тестів становила 51,63% (95% ДІ 48,60%–54,65%). Ізоляти *E.coli* демонстрували найвищу резистентність до триметоприм/сульфаметоксазолу – 89,58% (95% ДІ 81,25%–97,92%), цефтріаксону – 84,21% (95% ДІ 73,68%–92,98%), ципрофлоксацину – 79,10% (95% ДІ 68,66%–88,06%), цефтазідіму – 71,43% (95% ДІ 58,93%–82,14%) та тобраміцину – 71,19% (95% ДІ 59,32%–83,05%). Найнижчий рівень резистентності був характерний для колістину – 6,12% (95% ДІ 0,00%–14,29%), тігекікліну – 8,62% (95% ДІ 1,72%–17,24%), цефоперазон/сульбактаму – 26,67% (95% ДІ 13,33%–43,33%) та меропенему – 25,00% (95% ДІ 15,28%–34,72%) (рис. 8).

Для ізолятів *Ent.cloacae* (n=52) було доступно 727 спостережень чутливості, з яких 59,56% (95% ДІ 55,99%–63,13%) були резистентними. Зокрема, найвищі рівні резистентності спостерігалися для амоксицилін/клавуланату – 97,56%

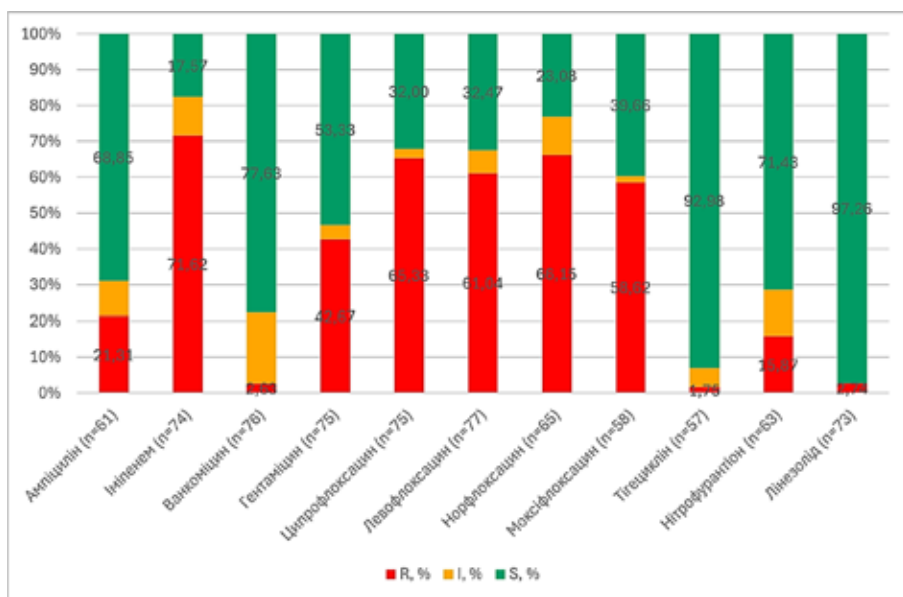


Рис. 7. Профіль чутливості ізолятів *Ent. faecalis* до антибіотиків

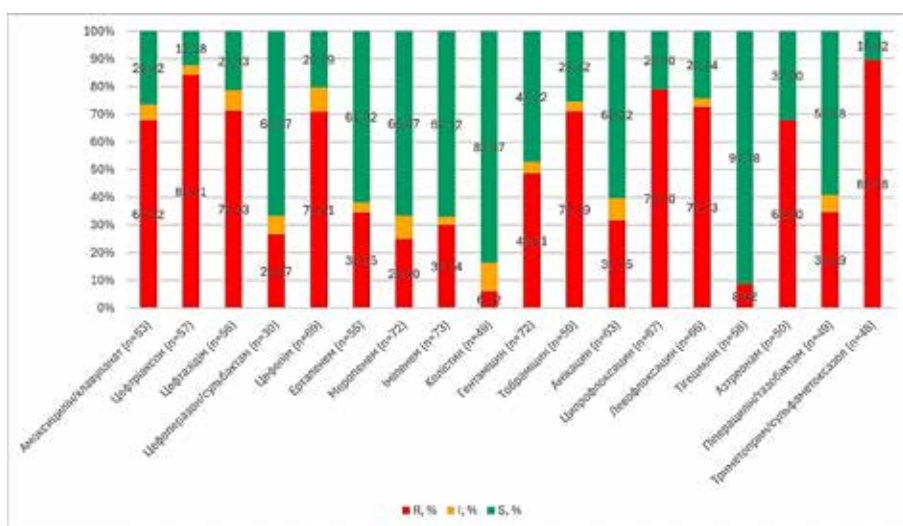


Рис. 8. Профіль чутливості ізолятів *E. coli* до антибіотиків

(95% ДІ 92,68%–100,00%), цефтріаксону – 100,00% (95% ДІ 0,00%–100,00%), цефазідіму – 93,02% (95% ДІ 83,72%–100,00%) та азтреонаму – 91,11% (95% ДІ 82,22%–97,78%). Найнижчі рівні резистентності були виявлені до колістину – 0,00% (95% ДІ 0,00%–0,00%), тігекіліну – 12,12% (95% ДІ 3,03%–24,24%). Також проміжні рівні резистентності спостерігалися до меропенему та імпінену – по 36,96% (95% ДІ 23,91%–52,17%), цефоперазон/сульбактаму – 36,67% (95% ДІ 20,00%–53,33%) та гентаміцину – 37,50% (95% ДІ 25,00%–52,08%) (рис. 9).

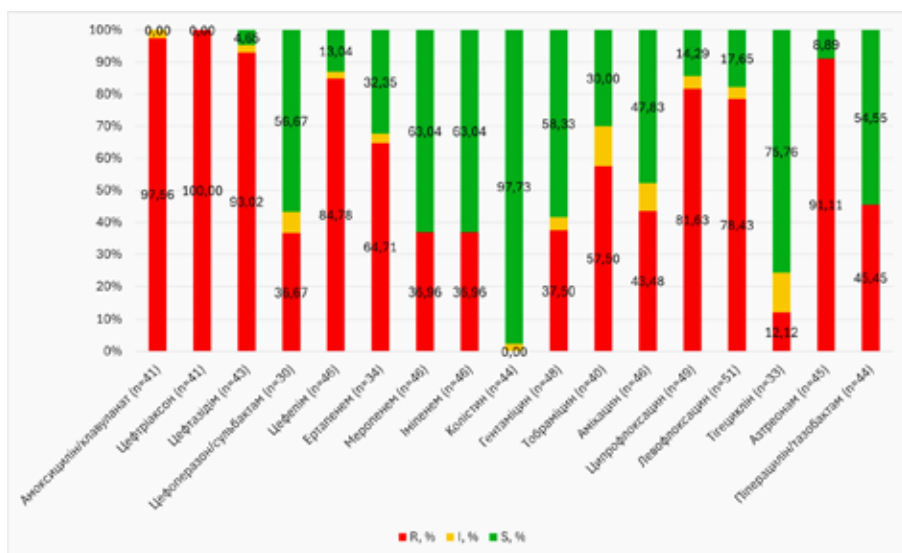


Рис. 9. Профіль чутливості ізолятів *Ent.cloacae* до антибіотиків

Профіль чутливості *S.epidermidis* (n=45) базувався на 331 спостереженні чутливості до антибіотиків. Резистентними виявилися 47,43% (95% ДІ 42,05%–52,81%) тестів. Найвища резистентність спостерігалася до бензилпеніциліну – 90,24% (95% ДІ 80,49%–97,56%) та норфлоксацину – 65,85% (95% ДІ 51,22%–80,49%), а найнижча – до лінезоліду – 2,33% (95% ДІ 0,00%–6,98%) та амікацину – 18,92% (95% ДІ 8,11%–32,43%) (рис. 10).

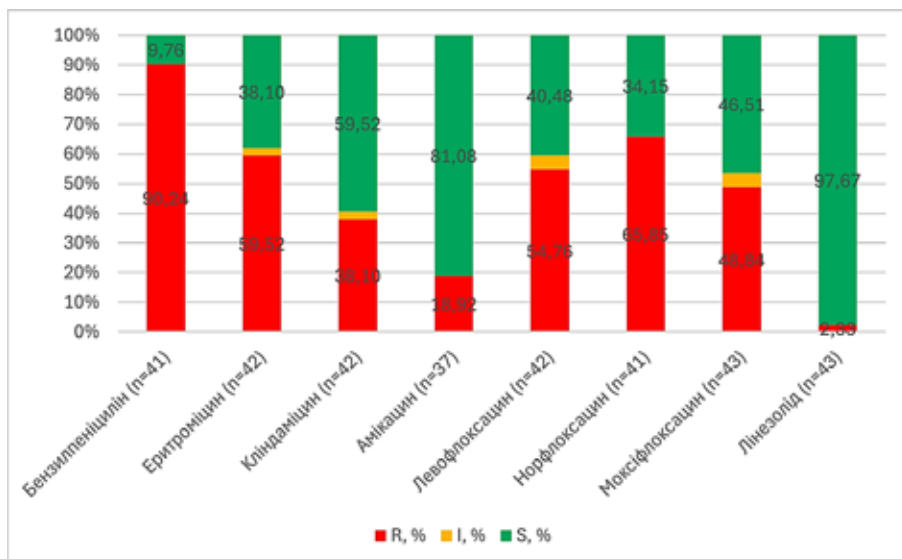


Рис. 10. Профіль чутливості ізолятів *S.epidermidis* до антибіотиків

Для *S.aureus* (n=49) кількість спостережень чутливості становила 388. Резистентними виявилися 29,64% (95% ДІ 25,10%–34,18%). Найбільша резистентність спостерігалася до бензилпеніциліну – 72,22% (95% ДІ 58,33% –86,11%), левофлоксацину – 48,89% (95% ДІ 33,33%–64,44%) та норфлоксацину – 43,90% (95% ДІ 29,27%–58,54%). Найнижча резистентність була характерна до лінезоліду – 0,00% (95% ДІ 0,00%–0,00%), тігецикліну – 0,00% (95% ДІ 0,00%–0,00%), амікацину – 15,22% (95% ДІ 6,52%–26,09%) та кліндаміцину – 19,57% (95% ДІ 8,70%–32,61%) (рис. 11).

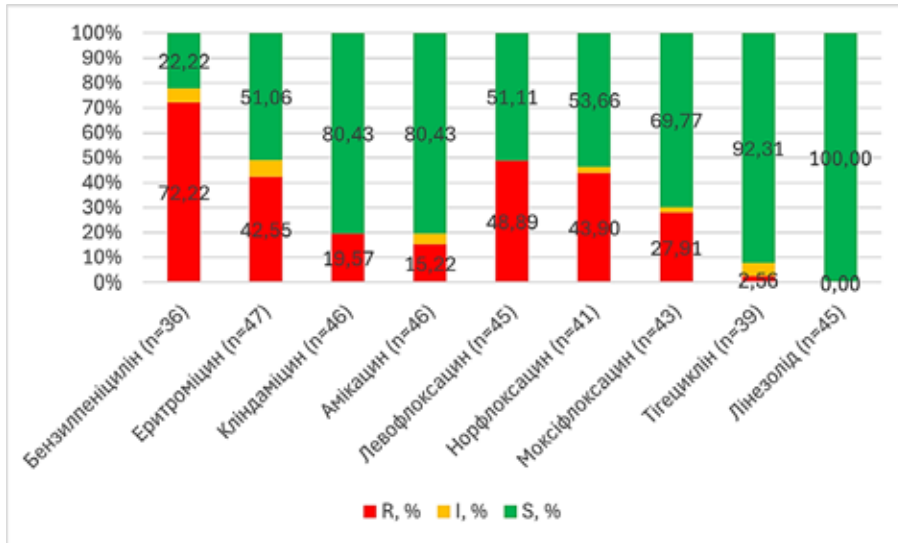


Рис. 11. Профіль чутливості ізолятів *S.aureus* до антибіотиків

Аналіз профілю чутливості ізолятів *S.haemolyticus* (n=40) включав 289 тестів на чутливість антибіотиків. Із них 59,17% (95% ДІ 53,50%–64,84%) показали резистентність. Найвищими рівнями резистентності до ізолятів виділялися бензилпеніцилін – 88,57% (95% ДІ 77,14%–97,14%) та еритроміцин – 88,57% (95% ДІ 77,14%–97,14%). На противагу, найменш резистентним виявився лінезолід – 5,26% (95% ДІ 0,00%–13,16%) (рис. 12).

Для визначення профілю чутливості *Pr.mirabilis* (n=37) було включено 318 тестів антибіотиків. Загальна резистентність становила 62,58% (95% ДІ 57,26%–67,90%). Висока резистентність спостерігалася до ципрофлоксацину – 90,91% (95% ДІ 78,79%–100,00%) та левофлоксацину – 93,75% (95% ДІ 84,38%–100,00%). Низька резистентність була характерна для піперацилін/тазобактаму – 0,00% (95% ДІ 0,00%–0,00%), імipенему – 15,15% (95% ДІ 3,03%–27,27%) та меропенему – 21,21% (95% ДІ 9,09%–36,36%) (рис. 13).

Обговорення. Наші результати підкреслюють висновок систематичного огляду Granata et al. (2024) щодо ролі збройних конфліктів у поширенні антибіотикорезистентності [5]. Що цікаво, подібні до наведених у нашому дослідженні рівні резистентності збудників ранової інфекції після мінно-вибухової травми описані авторами країни-агресора (посилання доступне за запитом до авторів статті).

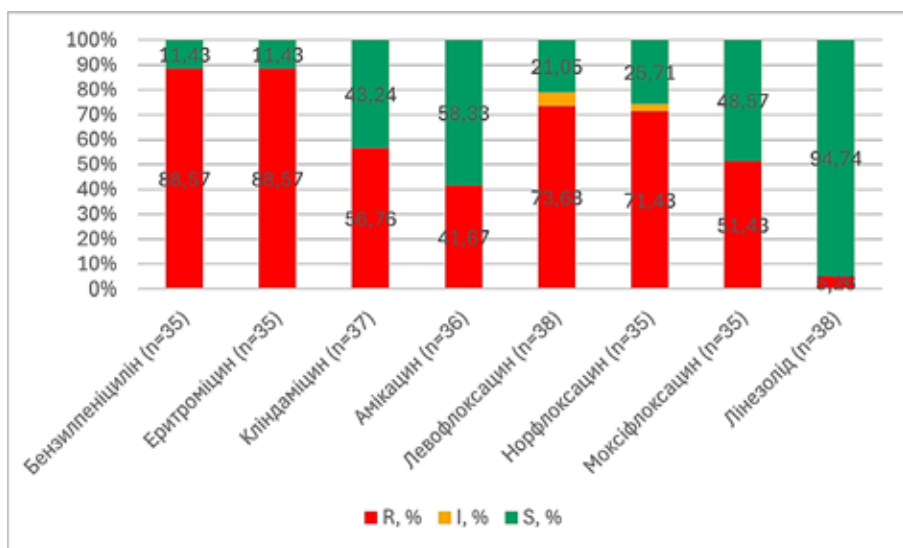


Рис. 12. Профіль чутливості ізолятів *S.haemolyticus* до антибіотиків

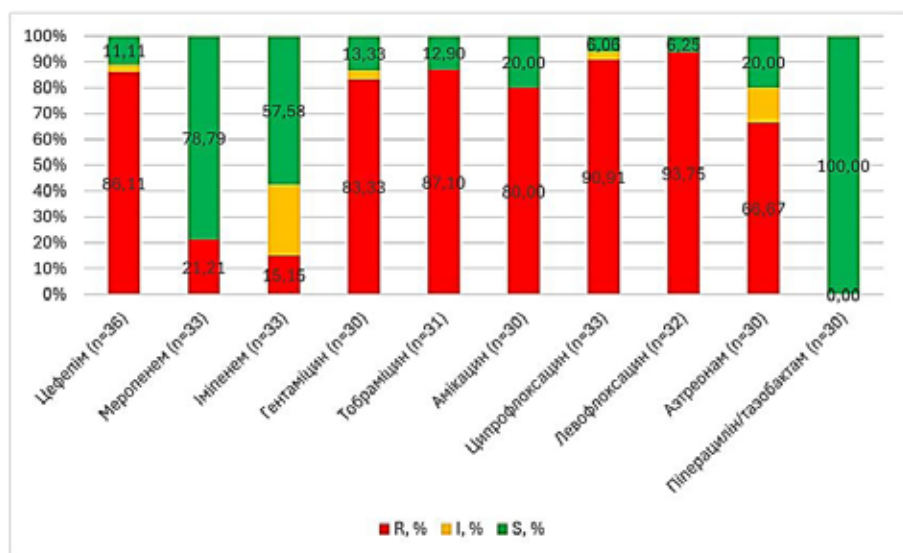


Рис. 13. Профіль чутливості ізолятів *Pr.mirabilis* до антибіотиків

Цей факт може свідчити не тільки про госпітальне інфікування рани патогенами, але й про ймовірну персистенцію збудників у навколишньому середовищі на лінії зіткнення та медичній інфраструктурі по обидві сторони лінії фронту.

Практично всі а/б засоби у нашому дослідженні демонстрували низькі рівні чутливості до ізолятів із ранового матеріалу. Серед а/б групи доступу чутливість >50% демонстрував кліндаміцин, проте спектр сприйнятливих до нього збудників обмежується в основному грам-позитивною флорою. Із а/б групи спостере-

ження вагомий рівень чутливості >50% спостерігався для ванкоміцину та цефокситину, а з групи а/б резерву – для колістину, лінезоліду та тігецикліну. З огляду на ці дані можна стверджувати, що вибір а/б для покриття потенційних збудників ранової інфекції вкрай обмежений та звужується до препаратів групи резерву. Зважаючи на факт, що найпоширеніші збудники ранової інфекції у нашому дослідженні – *K.pneumoniae*, *A.baumannii* та *Paeruginosa*, показали дуже високий рівень резистентності, вибір а/б засобу для лікування та профілактики ранової інфекції повинен спиратися на актуальні дані мікробіологічного дослідження кожного пацієнта задля зниження застосування а/б групи резерву.

Порівняння рівнів резистентності до а/б з іншими дослідженнями свідчить про вкрай негативну тенденцію. За результатами вторинного аналізу дослідження WHONET від Міжнародного Червоного Хреста у Лівані ізоляти *Paeruginosa*, виділені із ранового матеріалу у пацієнтів після мінно-вибухових травм, мали значно сприятливіший профіль резистентності – чутливість до карбапенемів становила 71,6%–85,3% [14], тоді як у нашому аналізі ми спостерігали 0%–11,82%. Аналогічна ситуація спостерігалася для інших груп а/б засобів, зокрема цефалоспоринов – 82,6% тестів цефтазідиму показали чутливий результат для *Paeruginosa* (14) порівняно із 8,42% у нашому дослідженні. З цих даних можна зробити висновки про практично 10-кратне зниження чутливості до окремих антибіотиків у ізолятах *Paeruginosa* з рани після мінно-вибухової травми в Україні та країнах Близького Сходу.

Навіть зважаючи на високий вроджений рівень резистентності видів *Enterobacterales*, вони є значно чутливішими у інших дослідженнях. Зокрема, у наведеному вище дослідженні Yaacoub et al. чутливість до іміпенему *Enterobacterales* spp. сягала 95%, до ертапенему – 88,9%, до меропенему – 63% [14]. Однак у нашому дослідженні такий показник для *K.pneumoniae* становив лише 13,1%, 7,8% та 11,4% відповідно. Для менш поширених збудників ранової інфекції ситуація виглядала дещо кращою – чутливість до карбапенемів для *E.coli* становила 61,82%–66,67%, для *Ent.cloacae* – 32,35%–63,04%, для *Pr.mirabilis* – 57,58%–78,79%.

Порівняно із профілями резистентності «цивільних» ранових інфекцій спостерігається аналогічна картина – збудники у нашому дослідженні є набагато резистентніші, ніж у цивільних пацієнтів. Дані Pusa et al., отримані в ході 3-річного ретроспективного дослідження ранових інфекцій, вказують на високий рівень чутливості грам-негативних ізолятів до іміпенему та амікацину [15]. У нашій когорті амікацин дійсно показував вищу ніж середня чутливість, проте вона сильно відрізнялася для різних видів – від 11,36% для *A.baumannii* до 60,32% для *E.coli*. Отже, застосування амікацину для емпіричної антибіотикотерапії поранених пацієнтів несе ризики недостатнього покриття найбільш поширених збудників ранової інфекції.

Наше дослідження має кілька обмежень. По-перше, був застосований ретроспективний дизайн когорти, що обмежувало вибір доступних даних для дослідження тими, що були зареєстровані у лікувальному закладі. По-друге, дослідження є одноцентровим, тому відображає досвід закладу третинного рівня та рівня евакуації L4-L5 поранених військових. По-третє, збір даних відбувався вручну, що передбачає наявність людського фактора, хоча вплив цього фактора був обмежений завдяки контролю якості зібраних даних іншими дослідниками. Незважаючи на обмеження, наше дослідження є одним із найбільших за обсягом

даних щодо антибіотикорезистентності ізолятів у поранених військовослужбовців за період повномасштабного вторгнення, що робить його актуальним і відображає реальну клінічну ситуацію в умовах збройного конфлікту та сприяє оптимізації вибору антибіотикотерапії для ефективного лікування поранених.

На основі наведених даних можна зробити висновки про необхідність подальшого ретельного моніторингу чутливості збудників до а/б препаратів та необхідність врахування даних кумулятивної чутливості збудників у виборі емпіричної а/б терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Petfield J.L., Lewandowski L.R., Stewart L., Murray C.K., Tribble D.R. IDCRP Combat-Related Extremity Wound Infection Research. *Mil Med.* 2022 May 5;187(Suppl 2):25–33.
2. Peretz A., Labay K., Zonis Z., Glikman D. Disengagement does not apply to bacteria: a high carriage rate of antibiotic-resistant pathogens among Syrian civilians treated in Israeli hospitals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014 Sep 1;59(5):753–4.
3. Al-Assil B., Mahfoud M., Hamzeh A.R. Resistance trends and risk factors of extended spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* infections in Aleppo, Syria. *Am J Infect Control.* 2013 Jul;41(7):597–600.
4. Krishtafor D.A., Krishtafor A.A., Halushchak A.Y., Mynka V.Y., Seleznova U.V., Grabova G.Y. Antibacterial therapy for combat gunshot trauma: eight years after (retrospective observational study). *Emerg Med.* 2023 Sep 11;19(4):241–8.
5. Granata G., Petersen E., Capone A., Donati D., Andriolo B., Gross M., et al. The impact of armed conflict on the development and global spread of antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2024 Jul 1;30(7):858–65.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Operational public health considerations for prevention and control of infectious diseases in the context of Russia's aggression towards Ukraine. Stockholm: ECDC; 2023. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/operational-public-health-considerations-prevention-and-control-infectious>.
7. Tribble D.R., Krauss M.R., Murray C.K., Warkentien T.E., Lloyd B.A., Ganesan A., Greenberg L., Xu J., Li P., Carson M.L., Bradley W., Weintrob A.C. Epidemiology of Trauma-Related Infections among a Combat Casualty Cohort after Initial Hospitalization: The Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Surg Infect (Larchmt).* 2018 Jul;19(5):494–503. doi: 10.1089/sur.2017.241. Epub 2018 May 2. PMID: 29717911; PMCID: PMC6025694.
8. Mende K., Stewart L., Shaikh F., Bradley W., Lu D., Krauss M.R., Greenberg L., Yu Q., Blyth D.M., Whitman T.J., Petfield J.L., Tribble D.R. Microbiology of combat-related extremity wounds: Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019 Jun;94(2):173–179. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.008. Epub 2018 Dec 29. PMID: 30691724; PMCID: PMC6520157.
9. Sahli Z.T., Bizri A.R., Abu-Sittah G.S. Microbiology and risk factors associated with war-related wound infections in the Middle East. *Epidemiol Infect.* 2016 Oct;144(13):2848–57.
10. Кришевський Ю.П., Горошко В.Р., Хитрий Г.П. Мікробіологічна структура та чутливість патогенної флори до антибіотиків у пацієнтів із пораненнями черевної порожнини. *Медицина Невідкладних Станів.* 2020;(16, № 1):72–7.
11. Желіба М.Д., Верба А.В., Богуш Г.Л., Марцинковський І.П., Кондратюк В.М., Ковальчук В.П. та ін. Мікробіологічні аспекти ранової інфекції у потерпілих внаслідок бойових дій та її комплексне лікування з застосуванням вакуум-терапії. 2019 [cited 2024 Oct 15]. URL: <https://dspace.vnnu.edu.ua/handle/123456789/6165>.
12. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action – PMC [Internet]. [cited 2024 Oct 24]. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10580644/>.

13. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513 про затвердження стандарту медичної допомоги: раціональне застосування антибактеріальних і антифугальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою [Інтернет]. Київ : Міністерство охорони здоров'я України. 2023. URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023--1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metuju>.
14. Yaacoub S., Truppa C., Pedersen T.I., Abdo H., Rossi R. Antibiotic resistance among bacteria isolated from war-wounded patients at the Weapon Traumatology Training Center of the International Committee of the Red Cross from 2016 to 2019: a secondary analysis of WHONET surveillance data. *BMC Infect Dis*. 2022 Mar 14;22:257.
15. Puca V, Marulli R.Z., Grande R., Vitale I., Niro A., Molinaro G., Prezioso S., Muraro R., Di Giovanni P. Microbial Species Isolated from Infected Wounds and Antimicrobial Resistance Analysis: Data Emerging from a Three-Years Retrospective Study. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Sep 24;10(10):1162. doi: 10.3390/antibiotics10101162. PMID: 34680743; PMCID: PMC8532735.

REFERENCES

1. Petfield, J.L., Lewandowski, L.R., Stewart, L., Murray, C.K., & Tribble, D.R. (2022). IDCRP Combat-Related Extremity Wound Infection Research. *Mil Med*. May 5;187(Suppl 2):25–33.
2. Peretz, A., Labay, K., Zonis, Z., & Glikman, D. (2014). Disengagement does not apply to bacteria: a high carriage rate of antibiotic-resistant pathogens among Syrian civilians treated in Israeli hospitals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Sep 1;59(5):753–4.
3. Al-Assil, B., Mahfoud, M., & Hamzeh, A.R. (2013). Resistance trends and risk factors of extended spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* infections in Aleppo, Syria. *Am J Infect Control*. Jul;41(7):597–600.
4. Krishtafor, D.A., Krishtafor, A.A., Halushchak, A.Y., Mynka, V.Y., Seleznova U.V., & Grabova, G.Y. (2023). Antibacterial therapy for combat gunshot trauma: eight years after (retrospective observational study). *Emerg Med*. Sep 11;19(4):241–8.
5. Granata, G., Petersen, E., Capone, A., Donati, D., Andriolo, B., Gross, M., et al. (2024). The impact of armed conflict on the development and global spread of antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. Jul 1;30(7):858–65.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Operational public health considerations for prevention and control of infectious diseases in the context of Russia's aggression towards Ukraine. Stockholm: ECDC; (2023). Retrieved from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/operational-public-health-considerations-prevention-and-control-infectious>.
7. Tribble, D.R., Krauss, M.R., Murray, C.K., Warkentien, T.E., Lloyd, B.A., Ganesan, A., Greenberg, L., Xu, J., Li, P., Carson, M.L., Bradley, W., & Weintrob, A.C. (2018). Epidemiology of Trauma-Related Infections among a Combat Casualty Cohort after Initial Hospitalization: The Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Surg Infect (Larchmt)*. Jul;19(5):494–503. doi: 10.1089/sur.2017.241. Epub 2018 May 2. PMID: 29717911; PMCID: PMC6025694.
8. Mende, K., Stewart, L., Shaikh, F., Bradley, W., Lu, D., Krauss, MR., Greenberg, L., Yu, Q., Blyth, D.M., Whitman, T.J., Petfield, J.L., & Tribble, D.R. (2019). Microbiology of combat-related extremity wounds: Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Jun;94(2):173–179. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.008. Epub 2018 Dec 29. PMID: 30691724; PMCID: PMC6520157.
9. Sahli, Z.T., Bizri, A.R., & Abu-Sittah, ГюS. (2016). Microbiology and risk factors associated with war-related wound infections in the Middle East. *Epidemiol Infect*. Oct;144(13):2848–57.
10. Kryshevskiy, Yu.P., Horoshko, V.R., & Khytryi, H.P. (2020). Mikrobiolohichna struktura ta chutlyvist patohennoi flory do antybiotykiv u patsientiv iz poranenniamy cherevnoi porozhnyny [Microbiological structure and sensitivity of pathogenic flora to antibiotics in patients with abdominal wounds.] *Medytsyna Nevidkladnykh Staniv*. (16, № 1):72–7.

11. Zheliba, M.D., Verba, A.V., Bohush, H.L., Martsynkovskiy, I.P., Kondratiuk, V.M., Kovalchuk, V.P., et al. (2019). Mikrobiologichni aspekty ranovoi infektsii u poterpilykh vnaslidok boiovykh dii ta yii kompleksne likuvannia z zastosuvanniam vakuum-terapii [Microbiological aspects of wound infection in combat victims and its complex treatment using vacuum therapy]. [cited 2024 Oct 15]. Retrieved from: <https://dspace.vnmua.edu.ua/handle/123456789/6165>.
12. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action – PMC [Internet]. [cited 2024 Oct 24]. Retrieved from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10580644/>.
13. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2023). Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.08.2023 № 1513 pro zatverdzhennia standartu medychnoi dopomohy: ratsionalne zastosuvannia antybakterialnykh i antyfuhalnykh preparativ z likuvalnoiu ta profilaktychnoiu metoiu [Ministry of Health of Ukraine. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated August 23, 2023 No. 1513 on approval of the standard of medical care: rational use of antibacterial and antifungal drugs for therapeutic and preventive purposes]. [Internet]. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Retrieved from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023--1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-ratsionalne-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metuju>.
14. Yaacoub, S., Truppa, C., Pedersen, T.I., Abdo, H., & Rossi, R. (2022). Antibiotic resistance among bacteria isolated from war-wounded patients at the Weapon Traumatology Training Center of the International Committee of the Red Cross from 2016 to 2019: a secondary analysis of WHONET surveillance data. *BMC Infect Dis.* Mar 14;22:257.
15. Puca, V., Marulli, R.Z., Grande, R., Vitale, I., Niro, A., Molinaro, G., Prezioso, S., Muraro, R.Di., & Giovanni, P. (2021). Microbial Species Isolated from Infected Wounds and Antimicrobial Resistance Analysis: Data Emerging from a Three-Years Retrospective Study. *Antibiotics (Basel)*. Sep 24;10(10):1162. doi: 10.3390/antibiotics10101162. PMID: 34680743; PMCID: PMC8532735.