

Хірургія

УДК: 617.53-002.36-089-085-07:576.8.06

**ОСОБЛИВОСТІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРЕБІГУ
У ХВОРИХ З ФЛЕГМОНАМИ ШИЇ
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЗДАТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ
ФОРМУВАТИ БІОПЛІВКИ****В'юн І.А., Королевська А.Ю.***Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

Флегмони шийї характеризуються швидким поширенням запалення, вираженою інтоксикацією, частим розвитком гнійного медіастиніту. Нефективність лікування частково пояснюється утворенням біоплівки збудниками флегмон шийї. Метою дослідження було визначити здатність збудників флегмон шийї формувати біоплівки, та оцінити їх вплив на запальну відповідь. Проаналізовано результати лікування 38 пацієнтів з глибокими флегмонами шийї. Виділено 64 штами збудників. Найбільша здатність формувати біоплівки *in vitro* серед збудників відзначено у *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*. Виявлено пряму кореляційну залежність між здатністю мікроорганізмів утворювати біоплівки та тривалістю захворювання. Кореляційний зв'язок здатності збудників утворювати біоплівку з термінами появи грануляцій у ранах був слабким. Клінічні штами *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* та *Klebsiella pneumoniae* достовірно мали більш виражену здатність формувати біоплівки коків, що підвищує ймовірність їх колонізації дренажів. Виявлено зв'язок здатності бактерій формувати біоплівки з резистентністю до антибіотиків. Встановлено кореляційну залежність між здатністю мікроорганізмів утворювати біоплівки та тривалістю захворювання, що можна розглядати як маркер прогнозу перебігу хвороби. Бактерії в біоплівці більш стійкі до дії антибіотиків. Тому одним з напрямків лікування має бути пригнічення здатності утворювати біоплівки та руйнування вже наявних.

Ключові слова: флегмони, бактеріальні біоплівки, стійкість до антибіотиків.

**Цитуйте українською:** В'юн ІА, Королевська АЮ.

Особливості післяопераційного перебігу у хворих з флегмонами шийї в залежності від здатності мікроорганізмів формувати біоплівки.

Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):55-61.

<https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.vko>**Cite in English:** Viun IA, Korolevska AYU.

Features of the postoperative course in patients with neck phlegmona depending on the biofilm formation ability of microorganisms.

Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):55-61.

<https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.vko> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Королевська А.Ю.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків,

пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: korolevska@ukr.net

Corresponding author: Korolevska A.Yu.

Address: Ukraine, 61022, Kharkiv,

Nauky ave., 4, KhNMU

E-mail: korolevska@ukr.net

Вступ

Флегмони глибоких просторів клітковини голови і шиї є тяжким ускладненням запальних процесів цих областей, що характеризуються швидким поширенням запального процесу, вираженою інтоксикацією і досить частим ускладненням – розвитком гнійного медіастиніту. Проблема діагностики медіастиніту зберігає свою актуальність через тяжкість захворювання, відсутність чітких критеріїв та єдиної хірургічної тактики. За даними літератури, летальність у випадках пізньої госпіталізації сягає 50 % [1].

Недостатньо висока ефективність лікування цієї патології певною мірою пояснюється утворенням мікроорганізмами біоплівки – консорціуму бактеріальних клітин, укладених у полімерний (полісахаридний) матрикс. Вони фіксуються на дренажах, катетерах і у самій рановій поверхні [2]. В даний час роль мікробних біоплівок в інфекційній патології не повністю оцінена. Проте є дослідження, що до 80 % інфекційних захворювань пов'язані з утворенням цих бактеріальних структур. Мікроорганізми в біоплівці більш стійкі як до дії антибактеріальних препаратів, так і факторів неспецифічної імунної відповіді організму людини [3; 4]. У ряді робіт показано роль бактеріальних плівок у колонізації ран та перебігу інфекційних процесів [4; 5], проте здатність до утворення біоплівок збудниками флегмон шиї вивчена недостатньо повно.

Мета дослідження – визначити здатність основних збудників флегмон шиї формувати біоплівки та оцінити їх вплив на вираженість запальної відповіді.

Матеріали і методи

Проаналізовано результати лікування 38 пацієнтів, що проходили лікування з приводу глибоких флегмон шиї у відділенні хірургічних інфекцій Державної установи «Інститут загальної та

невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України», Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, Комуніальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради за період з 2018 до 2022 року. У тому числі чоловіків було 22 (57,9 %), жінок – 16 (42,1 %). Середній вік пацієнтів склав (44,0±2,5) роки.

З приводу первинного медіастиніту оперовано 6 хворих (15,8 %), з них перфорація стравоходу стороннім тілом була у 3 (7,9 %), спонтанний розрив стравоходу – у 2 випадках (5,3 %) та перфорація глотки стороннім тілом – у 1 хворого (2,6 %).

Вторинний медіастиніт діагностовано у 32 (84,2 %) хворих. Причинами розвитку глибоких флегмон шиї були: перитонзиллярний абсцес – у 12 (31,6 %), одонтогенна флегмона – у 2 (5,3 %), аденофлегмона – у 3 (7,9 %), абсцес надгортанника – у 5 (13,1 %), парафарингіт – у 5 (13,1 %), травматичний генез захворювання був у 5 (13,1 %).

Тривалість захворювання до первинного звернення до лікаря становила від однієї до 12 діб і в середньому становила 3 доби. При цьому 8 хворих до вступу до клініки перебували на лікуванні в стаціонарі за місцем проживання від трьох годин до 7 діб, там же 2 пацієнтам було зроблено розтин первинного гнійника.

Діагностика флегмон шиї ґрунтувалася на клінічних проявах та даних об'єктивного дослідження. Порушення дихання по-різному відзначалися у 12 пацієнтів і були пов'язані з різким набряком гортаної глотки.

Всім хворим виконувалося рентгенологічне дослідження грудної клітки з метою діагностики внутрішньоплевральних ускладнень та медіастиніту, при підозрі на перфорацію – рент-

генологічне дослідження стравоходу з використанням водорозчинної контрастної рідини. Також використовували ультразвукове дослідження ший.

Комп'ютерна томографія як найбільш інформативне дослідження використовувалася у всіх випадках та дозволила правильно встановити діагноз.

Клінічна оцінка перебігу захворювання проводилася з урахуванням наявності та часу регресії ознак синдрому системної запальної відповіді (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) [5], тривалості перебігу захворювання та летальності.

Бактеріологічне дослідження проводилося традиційними методами з ідентифікацією мікроорганізмів відповідно класифікації до виду [5]. Антибіотикочутливість визначали диско-дифузійним методом [6]. Перелік антибіотиків склали відповідно до чинних нормативних документів [7]. Здатність мікроорганізмів формувати біоплівки оцінювали за оптичною густиною на біохімічному аналізаторі LabLine-90 (Австрія) [7; 8].

Для вивчення здатності мікроорганізмів до формування біоплівок користувалися такими методами: бактеріальну культуру *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans* засівали на скошений агар і інкубували в термостаті 24 години при температурі 37°C. Злив з агарової культури проводили додаванням 1 мл фізіологічного розчину і доводили до стандарту щільності Мак-Фарланду 109 клітин/мл. Формування біоплівок на дні пластикових планшетів, які мають 96 лунок, проводили наступним чином: у кожну лунку вносили по 150 мкл живильного середовища (поживний бульйон для *Staphylococcus aureus*, рідке середовище Сабуро для *Candida albicans*), і 10 мкл культури, що відповідало контрольним показникам. Інкубацію планшетів проводили у термостаті при 37°C 24 години.

Наступної доби вміст лунок відбирали, і тричі відмивали фізіологічним розчином. У лунки вносили 150 мкл дистильованої води та 15 мкл 1 % спиртового розчину генціанвіолету та інкубували при кімнатній температурі 45 хвилин. Барвник відбирали та промивали лунки тричі дистильованою водою. Далі в лунки вносили 250 мкл етилового спирту і інкубували при кімнатній температурі 45 хвилин. Після цього оптичну густина біоплівок вимірювали при довжині хвилі 545 нм на аналізаторі LabLine-90.

Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію Стюдента, коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона та коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Всі учасники дослідження підписали добровільну інформовану згоду.

Результати та їх обговорення

У всіх хворих на флегмони ший при госпіталізації спостерігалася хоча б одна ознака синдрому системної запальної реакції. Антибактеріальна терапія після розтину флегмони носила деескалаційний характер.

Достовірне ($p \leq 0,001$) зниження ознак синдрому системної запальної відповіді у досліджуваних пацієнтів відзначалося через (4,1±0,5) діб після проведеного оперативного втручання. Терміни лікування в стаціонарі склали в середньому (143±25) діб. З гнійних осередків під час оперативного втручання було виділено 64 штами збудників. Більшу частину (28 штамів) становив *Staphylococcus aureus*. Рідше зустрічалися ентеробактерії – 20 штамів (5 штамів *Escherichia coli*, 3 – *Klebsiella pneumoniae*, 1 – *Enterobacter*, 2 – *Proteus mirabilis*). Також виділено 9 штамів *Pseudomonas aeruginosa*, різних за чутливістю до антибіотиків та 9 штамів грибів *Candida albicans*. Більшу частину (28 штамів) становив *Staphylococcus aureus*. Рідше зустрічалися ентеробакте-

20 штамів (5 штамів *Escherichia coli*, 3 – *Klebsiella pneumoniae*, 1 – *Enterobacter*, 2 – *Proteus mirabilis*). Також виділено 9 штамів *Pseudomonas aeruginosa*, різних за чутливістю до антибіотиків та 9 штамів грибів *Candida albicans*.

Проведено вивчення чутливості до протимікробних препаратів виділених з гнійних осередків під час оперативного втручання штамів збудників у всіх пацієнтів. Отримані результати для *Staphylococcus aureus* представлені на рис.

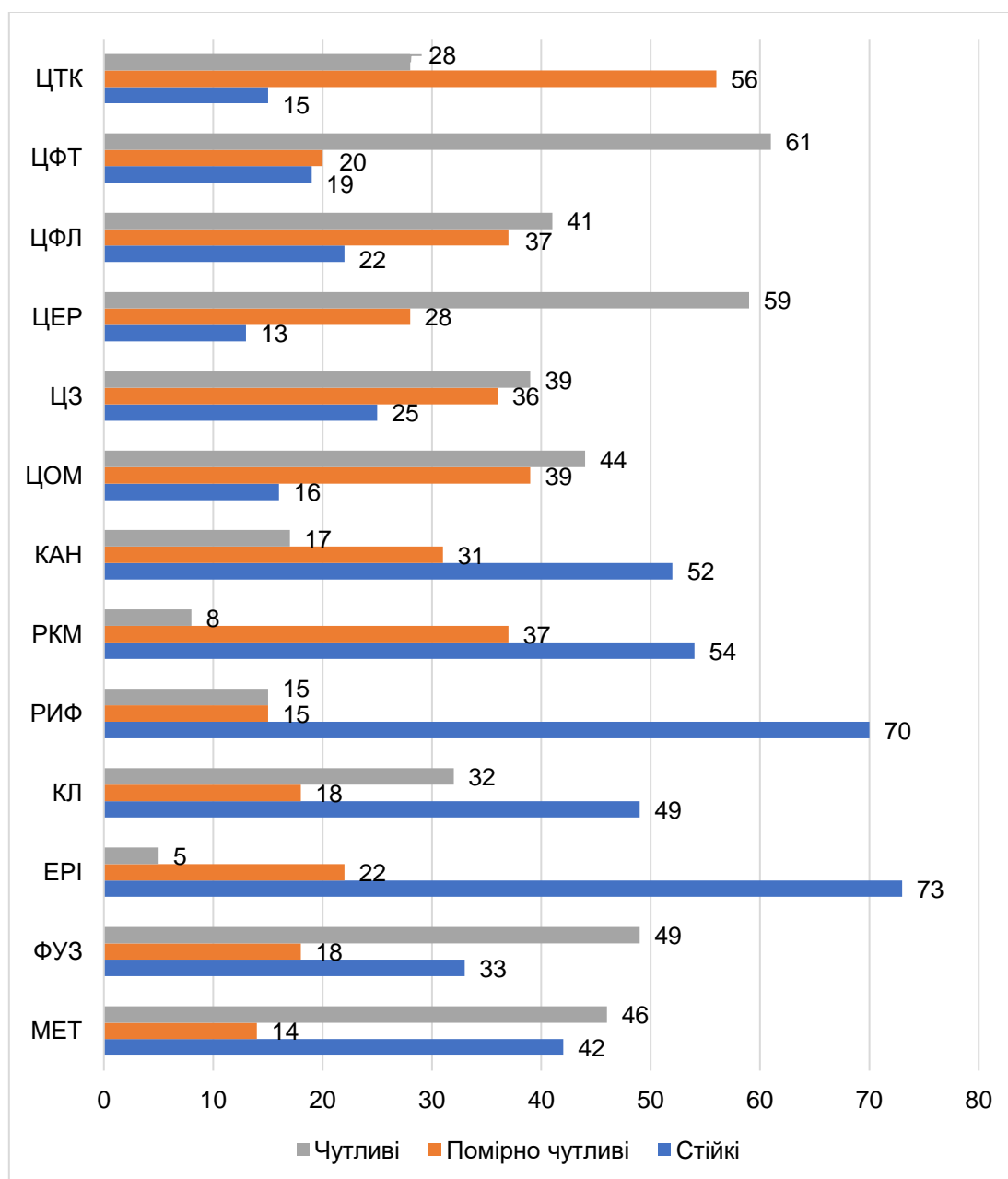


Рис. Антибіотикостійкість штамів *Staphylococcus aureus* у хворих з флегмонами шиї.

Примітки: ЦТК – цефотаксім, ЦФТ – цефтріаксон, ЦФЛ – цефазолін, ЦЕР – цефоперазім, ЦЗ – цефтазідім, ЦОМ – цефподіксим, КАН – канаміцин, РКМ – рокситромицин, РИФ – рифампіцин, КЛ – клотримазол, ЕРІ – ерітроміцин, ФУЗ – фузидин, МЕТ – метронідазол.

При вивченні чутливості до протимікробних препаратів встановлено, що штами *Staphylococcus aureus* характеризувалися високим рівнем чутливості до цефтріаксону, фузидину та цефазоліну. Особливої уваги заслуговує факт виявлення великої кількості 17 штамів *Staphylococcus aureus*, стійких до ванкоміцину та метициліну.

Щодо ентеробактерій достовірну ($p \leq 0,05$) чутливість встановлено до цефепіму та карбапенемів. Виявлено, що 3 штами *Escherichia coli* та 2 штами *Klebsiella pneumoniae* були продуцентами β -лактамаз розширеного спектра дії. Усі штами *Klebsiella pneumoniae* були чутливі до меропенему та іміпенему.

Аналіз здатності до формування біоплівки збудниками виділеними від пацієнтів із флегмонами шиї *in vitro* показав нерівномірність розподілу цієї ознаки серед груп патогенів.

Найбільш високі значення здатності до формування біоплівки визначені у *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*. Ця здібність у *Escherichia coli* зустрічалась дещо рідше і характеризувалась нижчими значеннями.

Виявлено пряму кореляційну залежність між здатністю мікроорганізмів до утворення біоплівки та тривалістю перебігу захворювання (коефіцієнт лінійної кореляції $r=0,61$). У той же час кореляція зазначеної здатності з термінами регресії клінічних ознак SIRS була менш значущою і мала зворотний характер ($r=-0,48$).

Кореляційний зв'язок здатності збудників утворювати біоплівку з тер-

мінами появи грануляцій у ранах був слабким ($r=-0,24$), як і з рівнем чутливості мікроорганізмів до використаних у роботі антибіотиків ($r=-0,28$).

Клінічні штами *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* та *Klebsiella pneumoniae*, виділені від пацієнтів з флегмонами шиї мали достовірно ($p \leq 0,05$) більш виражену здатність до формування біоплівки коків, що підвищує ймовірність колонізації цими мікроорганізмами дренажних конструкцій.

Роль стрептококів, ентерококів та анаеробів у рановій інфекції досить велика [1; 6–8], проте у обстежених хворих з флегмонами шиї лише у 12,6 % випадків виділено дані мікроорганізми з дренажних конструкцій.

Висновки

1. Проведені дослідження виявили значний зв'язок здатності бактерій формувати біоплівки з резистентністю до різних антибіотиків.

2. Встановлено значну кореляційну залежність між здатністю мікроорганізмів до утворення біоплівки та тривалістю перебігу захворювання, що дає можливість використовувати зазначену властивість як маркер прогнозу перебігу захворювання.

3. Оскільки бактерії в біоплівці більш стійкі до дії антимікробних препаратів, не викликає сумніву той факт, що одним з напрямків лікування хірургічних інфекцій має бути пригнічення здатності утворювати біоплівки та руйнування вже наявних.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Шевчук ІМ, Сніжко СС. Хірургічне лікування хворих на низхідний гнійний медіастиніт. Медичні перспективи. 2021;26(4):118-23. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.4.248192.
2. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. Current Topics in Microbiology and Immunology. 2008;322:107-31. DOI: 10.1007/978-3-540-75418-3_6. PMID: 18453274.

3. Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: The relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *The Lancet Infectious Diseases*. 2003;3(12):794-803. DOI: 10.1016/s1473-3099(03)00833-8. Erratum in: *Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(1):61. PMID: 14652205.

4. Дикий ІЛ. Мікробіологія: підручник для студентів. Видання 2-е. Харків: Видавництво НфаУ; 2006. 432 с. Доступно на: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/9097>

5. Palmer RJJr, Stoodley P. Biofilms 2007: Broadened Horizons and New Emphases. *Journal of Bacteriology* 2007;189(22):7948-60. DOI: 10.1128/JB.00787-07. PMID: 17766421.

6. Петренко ОВ, Дранко ММ, Голубничка ВМ, Грицай ЛВ. Формування мікробних біоплівки при травматичних пошкодженнях допоміжного апарату ока. *Офтальмологічний журнал*. 2019;6(491):39-43. Доступно на: <https://www.ozhurnal.com/sites/default/files/2019-6-ru7.pdf>

7. Bjarsholt T, Kirketerp-Moller K, Kristiansen S, Phipps R, Nielsen AK, Jensen PO, et al. Silver against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *APMIS*. 2007;115(8):921-8. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_646.x. PMID: 17696948.

8. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annual Review of Microbiology*. 1995;49:711-45. DOI: 10.1146/annurev.mi.49.100195.003431. PMID: 8561477.

Viun I.A., Korolevska A.Yu.

FEATURES OF THE POSTOPERATIVE COURSE IN PATIENTS WITH NECK PHLEGMONA DEPENDING ON THE BIOFILM FORMATION ABILITY OF MICROORGANISMS

Phlegmons of the neck are characterized by rapid inflammation, intensive intoxication, frequent purulent mediastinitis development. The insufficiently high efficiency of treatment of neck phlegmon is often associated with the formation of biofilms by microorganisms, which are found on drains, catheters and on the wound surface. The purpose of the study was to determine the biofilm formation ability of infectious agent of a phlegmon of the neck and to evaluate their influence on the inflammatory response. The treatment results of 38 patients with deep neck phlegmons were analyzed. 64 strains of pathogens were identified. The highest values were determined in *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. A strict correlation between the biofilm formation ability of microorganisms and the disease duration was revealed. The correlation between the biofilm formation ability of pathogens and the timing of the appearance of granulations in wounds was weak. Clinical strains of *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* and *Klebsiella Pneumoniae* reliably had a more pronounced ability to form biofilms of cocci, which increases the probability of their colonization of drains. The connection between the biofilm formation ability of bacteria and resistance to antibiotics was revealed. A correlation was established between the ability of microorganisms to form biofilms and the duration of the disease, which can be considered as a marker of the prognosis of the disease course. Bacteria in a biofilm are more resistant to antibiotics effect. Therefore, one of the treatment directions should be the suppression the form biofilm's ability and the destruction of already existing ones.

Keywords: *phlegmon, bacterial biofilms, resistance to antibiotics.*

Надійшла до редакції 01.12.2023

Відомості про авторів

В'юн Ірина Анатоліївна – аспірант кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: via93712@gmail.com

ORCID: 0009-0008-9600-1898.

Королевська Алла Юріївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: korolevska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2903-205X.