

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.3.49>

## Оценка бета-лактамазной активности перитонеального экссудата при остром деструктивном аппендиците у детей

М.А. Литвяков<sup>1</sup>, К.М. Кубраков<sup>2</sup>, В.М. Семенов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение здравоохранения «Витебский областной детский клинический центр», г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №3. – С. 49-58.

## Evaluation of beta-lactamase activity of the peritoneal exudate in acute destructive appendicitis in children

M.A. Litviakou<sup>1</sup>, K.M. Kubrakou<sup>2</sup>, V.M. Semenov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk Regional Pediatric Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2025;24(3):49-58.

### Резюме.

Цель работы – изучить уровень бета-лактамазной активности (БЛА) перитонеального экссудата (ПЭ) у здоровых детей и детей с острым деструктивным аппендицитом (ОДА) и определить его пороговое значение.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 127 детей, находившихся на лечении в хирургическом отделении УЗ «Витебский областной детский клинический центр». В основную группу вошел 91 ребенок, оперированный по поводу ОДА. Группу контроля составили 36 детей, находившихся на стационарном лечении по поводу плановых хирургических и урологических патологий.

Забор ПЭ для диагностических целей осуществлен при выполнении экстренной операции. Полученный материал направляли в лабораторию на бактериологический анализ и определение БЛА с использованием тест-системы «Биолактам» (ООО «СИВитал», Республика Беларусь). Исследования выполнялись в соответствии со стандартными утвержденными методиками лабораторных исследований.

Результаты. Среди возбудителей ОДА у детей преобладают грамотрицательные бактерии ( $p < 0,05$ ), среди которых кишечная палочка является наиболее часто встречаемой. Большинство штаммов в обеих подгруппах показывают высокие цифры устойчивости к бета-лактамам антибактериальным лекарственным средствам (АЛС), таким как ампициллин, цефуроксим, цефалотин, цефотаксим, цефаклор и цефтриаксон.

Выявлено, что уровень БЛА ПЭ у пациентов с ОДА составляет 60,4% (44,9-69), что достоверно ( $p < 0,05$ ) выше уровня БЛА в ПЭ пациентов группы контроля – 36% (31,25-43,25). С помощью ROC-анализ определено, что при БЛА в ПЭ  $> 49\%$  необходимо учитывать неэффективность бета-лактамов АЛС.

Заключение. Исследование подтвердило значимость оценки БЛА ПЭ для улучшения результатов лечения детей с ОДА и его осложнениями.

*Ключевые слова:* бета-лактамазная активность, острый деструктивный аппендицит, перитонит, детская хирургия, бактериология, микроорганизм, антибиотик, резистентность.

### Abstract.

Objectives. To study the level of beta-lactamase activity (BLA) of peritoneal exudate (PE) in healthy children and children with acute destructive appendicitis (ADA) and to determine its threshold value.

Material and methods. The study covered 127 children treated in the surgical department of Vitebsk Regional Children's Clinical Center. The main group included 91 children operated on for acute destructive appendicitis. The control group consisted of 36 children who were undergoing inpatient treatment for planned surgical and urological pathologies.

Peritoneal exudate was collected for diagnostic purposes during an emergency operation. The obtained material was sent to the laboratory for bacteriological analysis and determination of BLA using the Biolactam test system (OOO SIVital, Republic of Belarus). The studies were performed in accordance with standard approved laboratory research methods. Results. Among the causative agents of acute destructive appendicitis in children, gram-negative bacteria predominate ( $p < 0.05$ ), and *Escherichia coli* is the most common. Most of the obtained strains in both subgroups show high rates of resistance to beta-lactam antibacterial drugs (ALDs), such as ampicillin, cefuroxime, cephalothin, cefotaxime, cefaclor and ceftriaxone.

Using the Biolactam test system, the level of BLA in PE in patients with acute destructive appendicitis is 60.4% (44.9-69), which is significantly higher than the level of BLA in PE in patients of the control group - 36% (31.25-43.25). Using ROC analysis, it has been determined that with BLA in PE  $> 49\%$ , it is necessary to take into account the possible inefficiency of beta-lactam ALDs.

Conclusions. The study confirmed the importance of assessing the BLA PE for improving the treatment outcomes of children with acute destructive appendicitis and its complications.

Keywords: *beta-lactamase activity, acute destructive appendicitis, peritonitis, pediatric surgery, bacteriology, microorganism, antibiotic, resistance.*

## Введение

Боль в животе – одна из самых частых жалоб детей, при обращении за экстренной медицинской помощью [1], в то же время острый деструктивный аппендицит (ОДА) выявляется у них по данным различных источников в 1-8% случаев [2, 3]. Около 70% всех экстренных операций на органах брюшной полости у детей составляют вмешательства при ОДА [4].

Одним из самых распространенных осложнений воспаления червеобразного отростка является аппендикулярный перитонит (АП), который у детей развивается чаще, чем у взрослых, и имеет более тяжелые клинические проявления [5-9]. Развитие распространенного перитонита при перфоративной форме ОДА может увеличивать риск развития послеоперационных осложнений до 47% [10, 11]. АП в настоящее время остается главной причиной развития синдрома полиорганной недостаточности и сепсиса у детей [12, 13].

Таким образом, на сегодняшний день в практическом здравоохранении стоит важная задача – обеспечить детям различных возрастных групп раннюю диагностику ОДА, своевременное оперативное лечение, а в послеоперационном периоде, при необходимости, провести корректную и адекватную антибактериальную терапию (АБТ) с целью минимизации гнойно-септических осложнений.

Показания к антибактериальной терапии при ОДА не вызывают сомнений [14]. Ввиду того, что лечащий врач зачастую получает результат бактериологического исследования перитонеального экссудата (ПЭ) через 5-6 дней после операции,

АБТ назначается эмпирически, в соответствии с протоколом лечения МЗ РБ. Однако неправильное использование антибактериальных лекарственных средств (АЛС) может приводить к послеоперационным интроперитонеальным осложнениям (послеоперационный перитонит, абсцессы, инфильтраты брюшной полости, ранняя спаечная кишечная непроходимость), а в отделениях стационаров создает условия для селекции устойчивых к АЛС штаммов микроорганизмов [15, 16].

В последние годы преобладающей микрофлорой у детей с ОДА остаются условно-патогенная флора, обитающие в кишечнике (*Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*), также в процессе могут принимать участие грамположительные кокки (*Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*), псевдомонады, (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*), облигатные анаэробы (*Fusobacterium spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*).

Согласно клиническим протоколам МЗ РБ «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с острым аппендицитом при оказании медицинской помощи в стационарных условиях» (Постановление МЗ РБ №50) в послеоперационном периоде рекомендуется назначение комбинации бета-лактамов АЛС с метронидазолом [17]. Однако, в настоящее время, применение бета-лактамов АЛС имеет ряд недостатков, главным из которых является растущая устойчивость к этой группе АЛС.

Продукция бета-лактамаз (БЛ), разрушающих бета-лактамовое кольцо АЛС, лежит в основе механизма формирования резистентности микро-

организмов к бета-лактамам. Большое количество возбудителей, таких как стафилококки, энтеробактерии, псевдомонады, легионеллы, ацинетобактерии, гемофиллы, некоторые виды анаэробов образуют БЛ. Однако самое большое клиническое значение имеет продукция БЛ грамотрицательными бактериями. Выделение БЛ бывает индущибельным или конститутивным, и способно возрастать в присутствии антибиотиков [18].

В отношении разных групп бета-лактамов БЛ имеют разный инактивирующий эффект и, в соответствии с этим, именуется цефалоспоринозами, пенициллиназами или карбапенемами. Более 300 разновидностей БЛ известны на сегодняшний день, в то же время существует несколько их классификаций: клиническая (деление на I–V классы по Richmond и Sykes), микробиологическая (деление на молекулярные классы А, В, С и D (по K. Bush) [19, 20] и др.

Наибольшую угрозу для врача представляют БЛ расширенного спектра (БЛРС) ввиду того, что характеризуются способностью к гидролизу цефалоспоринов ранних поколений (I – III, в меньшей степени – IV), однако не способны гидролизовать карбапенемы. Продуцирующие их бактерии отличаются также и резистентностью к АЛС других групп, применяемых при тяжёлых инфекциях (фторхинолонам, аминогликозидам и др.). Наиболее типично наличие БЛРС для *Klebsiella spp.* и *E.coli*. В соответствии с рекомендациями NCCLS, этих представителей нужно рассматривать как резистентных к пенициллинам, цефалоспориноам и азтреонаму [21]. Так же БЛРС могут присутствовать у нозокомиальных штаммов *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и многих других энтеробактерий. В последние годы БЛРС все чаще регистрируются у неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) – *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.

АБТ цефалоспориноами III поколения в анамнезе, нахождение и оказание медицинской помощи в условиях реанимационного отделения, использование мочевых, артериальных и центральных венозных катетеров, нарушение больными и медицинским персоналом санитарно-гигиенических

норм стационара способствуют распространению БЛРС в хирургических отделениях.

Таким образом, главной задачей детского хирурга в послеоперационном периоде является выбор наиболее оптимальной тактики лечения ОДА и его осложненных форм, в частности, – выбора адекватной схемы антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью возбудителя. В то же время актуальной проблемой является отсутствие быстрого и точного метода определения БЛА интраабдоминальной инфекции в ПЭ.

Цель исследования – изучить уровни БЛА перитонеального экссудата у здоровых детей и детей с ОДА и определить его пороговое значение.

### Материал и методы

В основную группу (ОГ) вошел 91 ребенок, находившийся на стационарном лечении в ВДОКЦ с 2015 по 2022 гг. по поводу различных форм и осложнений острого деструктивного аппендицита (ОДА). ОГ была разделена на подгруппы.

Подгруппу I составили 72 (79,12%) пациента с ОДА неосложненным генерализацией воспалительного процесса в брюшной полости. Острый флегмонозный аппендицит был выявлен у 60 (83,33%) обследуемых, острый гангренозный аппендицит в 12 (16,67%) случаях (табл. 1). Медиана возраста детей составила 10 (7-13) лет, время пребывания в стационаре – 10 (9-12) койко-дней. Среди них было 57 (79,17%) мальчиков и 15 (20,83%) девочек. Все (100%) пациенты были прооперированы, большинству пациентов (71 – 98,61%) была выполнена лапароскопическая аппендэктомия, 1 (1,39%) ребенку проведена открытая операция. Резекция участка большого сальника в связи с наличием оментита выполнена 6 (8,33%) детям, в 12 (16,67%) случаях брюшная полость была дренирована. В послеоперационном периоде у 2 (2,78%) пациентов образовался инфильтрат брюшной полости, разрешившийся консервативно, усилением АБТ (применение карбапенемов, аминогликозидов).

В подгруппу II ОГ вошли 19 (20,88%) пациентов, перенесших ОДА с АП. В подавляющем

Таблица 1 – Нозологическая характеристика детей основной группы, подгруппы I

Диагноз (МКБ-10)	Число пациентов (% ко всей выборке)
Острый флегмонозный аппендицит (К 36)	60 (83,33%)
Острый гангренозный аппендицит (К 36)	12 (16,67%)
Всего	72 (100%)

Таблица 2 – Нозологическая характеристика детей основной группы, подгруппы II

Диагноз (МКБ-10)	Число пациентов (% ко всей выборке)
Острый флегмонозный аппендицит с генерализованным перитонитом (К 35) <i>С разлитым перитонитом</i>	2 (10,53%) 2 (10,53%)
Острый гангренозный аппендицит с генерализованным перитонитом (К 35) <i>С местным неотграниченным перитонитом</i> <i>С разлитым перитонитом</i>	3 (15,79%) 1 (5,27%) 2 (10,53%)
Острый гангренозный перфоративный аппендицит с генерализованным перитонитом (К 35) <i>С местным неотграниченным перитонитом</i> <i>С разлитым перитонитом</i> <i>С общим перитонитом</i>	14 (79,68%) 3 (15,79%) 8 (42,11%) 3 (15,79%)
Всего	19 (100%)

Таблица 3 – Нозологическая характеристика пациентов контрольной группы

Диагноз (МКБ-10)	Число пациентов (% ко всей выборке)
Паховая грыжа (К 40)	15 (41,67%)
Варикоцеле (I 86.1)	13 (36,11%)
Гидроцеле (N43)	4 (11,11%)
Крипторхизм (Q 53)	3 (8,33%)
Здоров (Z 00)	1 (2,78%)
Всего	36 (100%)

большинстве причиной перитонита был острый гангренозный перфоративный аппендицит, обнаруженный у 14 (73,68%) пациентов, острый гангренозный аппендицит диагностирован в 3-х (15,79%) случаях, острый флегмонозный аппендицит – в 2-х (10,53%). Общий перитонит был диагностирован в 15-ти (78,95%) случаях, у 4 пациентов была местная форма, что составило 21,05% обследованных в подгруппе (табл. 2). Медиана возраста детей подгруппы составила 10 (7-12,5) лет, проведенных в стационаре – 18 (15-19) койко-дней. Мальчиков было 9 (47,39), девочек – 10 (52,63%). Все (100%) дети были оперированы, 17 (89,47%) детям выполнена лапароскопическая операция, открытая операция имела место у двоих (10,53%) обследуемых, дренирование брюшной полости было выполнено во всех случаях, резекция участка большого сальника – в 3-х (15,79%). Все пациенты (100%) в послеоперационном периоде находились в реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО), где медиана пребывания составила 3 (3-4,75) койко-дня.

В контрольную группу (КГ) вошли 36 пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение УЗ «ВДОКЦ» по поводу плановой урологической или хирургической патологий с 2016 г. по 2024 г. Медиана возраста группы составила

5 (2-13,25) лет, медиана возраста мальчиков – 7 (2,5-14) лет, девочек – 5 (2-6) лет. Среди них было 27 (75,00%) мальчиков и 9 (25,00%) девочек. Всем больным были выполнены лапароскопические операции. Большую часть группы (табл. 3) составили дети, оперированные по поводу паховой грыжи – 15 (41,67%) человек, варикоцеле – 13 (36,11%), гидроцеле – 4 (11,11%) пациента и 3 (8,33%) ребенка перенесли операцию при брюшной форме крипторхизма. В одном случае (2,78%) пациенту выполнена диагностическая лапароскопия при подозрении на наличие хирургической патологии, которая в процессе операции была исключена. Швы были сняты на 6-7 сутки после вмешательства. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Все (100%) пациенты выписаны домой с выздоровлением. Медиана койко-дня в стационаре составила 8 (6,75-8) дней. При бактериологическом исследовании ПЭ в КГ (n=36) возбудителей не обнаружено.

#### **Методы исследования**

Забор ПЭ для диагностических целей ПЭ выполнялся при лапароскопической или открытой операций, далее ПЭ направлялся в лабораторию для бактериологического исследования. Иссле-

дования проходили в соответствии со стандартными утвержденными методиками лабораторных исследований. Дополнительно ПЭ исследовалась тест-системой «Биолактам» на определение уровня БЛА.

#### **Методы идентификации и определения резистентности микроорганизмов**

Образцы ПЭ подвергались стандартным микробиологическим методам исследования. На базе Государственного учреждения «Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» выполнен бактериологический анализ ПЭ с использованием микробиологического анализатора «BD Phoenix M50» (Becton Dickinson, США) [22, 23].

Согласно ежегодно обновляемым версиям таблиц клинических пограничных значений Европейского комитета по определению чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам (АЛС) (EUCAST), стандартам производительности для тестирования антимикробной чувствительности CLSI проведен расчет значений минимальных подавляющих концентраций и диаметров зон подавления роста [22, 24].

Для диско-диффузионного метода на агаре Мюллер–Хинтон (Liofilchem, Италия) использовались диски с антибиотиками (Liofilchem, Италия; HiMedia, Индия). С помощью нефелометра «BD Phoenix Spec» (Becton Dickinson, США) определялась стандартная мутность бактериальной суспензии [22, 25].

#### **Методология исследования на бета-лактамазную активность ПЭ тест-системой «Биолактам»**

Для определения БЛА в ПЭ тест-системой «Биолактам» (ТУ ВУ 391353648.001-2011, ООО «СИВитал», РБ) используется спектрофотометрическая методика преобразования окраски нитроцефина [26, 27]. Прилагающаяся к тест-системе «Биолактам» программа «Интерком 1.5» использована для автоматизации измерений. Программа автоматически производила замеры оптической плотности в лунках иммунологического планшета, выводила результаты замеров в виде таблицы, а также вычисляла количественный уровень БЛА в каждой пробе ПЭ.

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена пакетом прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft) (лицензия СТАФ999К347156W) и SPSS 12.0 (лицензия

№ 11906017). Тестом Колмагорова–Смирнова определяли нормальность распределения признаков. Полученные данные были обработаны с использованием методов непараметрической статистики с расчетом медианы, верхнего и нижнего квартилей Me [LQ; UQ], 95% доверительного интервала (95% CI), частоты признака. Сравнение частоты бинарного признака в 2 несвязанных (независимых) группах (анализ таблиц 2×2) проводили по критерию  $\chi^2$ , по точному двустороннему критерию Манна–Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ , нулевая гипотеза отвергалась.

В программе статистических вычислений MedCalc 10.2 при помощи ROC-анализа устанавливалась диагностическая точка (результат клинического апробирования количественной оценки БЛА). Были рассчитаны «пороговые» значения БЛА, соответствующие оптимальному сочетанию специфичности и чувствительности метода, выстроены ROC-кривые.

## **Результаты и обсуждение**

### **Этиологическая структура возбудителей ОДА пациентов I подгруппы**

В подгруппе I микробиологическое исследование ПЭ было выполнено 71 (98,61%, 95% CI 78,74-100) пациенту, в 1 (1,39%) случае – ПЭ на бактериологический анализ не исследовался. Положительный результат на микрофлору получен только у 34 обследуемых, что составило 47,89% (95% CI 35,98-59,80) случаев. При этом все возбудители были выделены в монокультуре. В 37 (52,11%, 95% CI 40,38-64,13) пробах микроорганизмы обнаружены не были.

При окраске по Граму доля грамположительных бактерий составила 41,18% (95% CI 23,75-58,61) – 14 штаммов, грамотрицательные изоляты получены в 20 случаях – 58,82% (95% CI 41,39-76,25). Видовой состав возбудителей ОДА пациентов ОГ подгруппы I представлен на рисунке 1.

Грамположительные патогены в 29,41% (95% CI 13,27-45,55) были представлены стафилококками ( $n=10$ ), в 8,82% (95% CI 0,01-18,87) энтерококками ( $n=3$ ) и в 2,94% случаев стрептококками ( $n=1$ ). Среди коагулазонегативных стафилококков (CoNS) получены 9 (26,47%, 95% CI 10,85-42,01) изолятов *S. epidermidis* и 1 (2,94%) штамм *S. aureus*. Род энтерококков был представлен 2 (5,88%, 95% CI 0-14,22) штаммами *E. faecalis* и одним изолятом *E. faecium* – 2,94%.

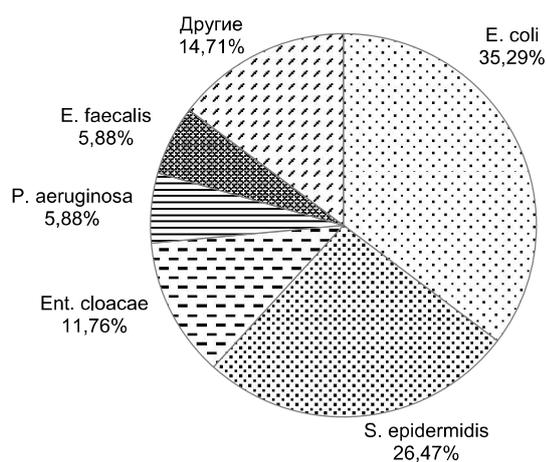


Рисунок 1 – Видовой состав возбудителей острого деструктивного аппендицита пациентов основной группы, подгруппы I

Большую часть доли грамотрицательных патогенов составили представители семейства *Enterobacteriaceae* (n=18) – 52,94% (95% CI 35,26-70,62), среди которых основное место занимала *E. coli* – 12 штаммов (35,29%, 95% CI 18,37-52,22), *E. cloacae* был выделен в 4 (11,77%, 95% CI 0,35-23,18) случаях. *Morganella spp.* и *K. pneumoniae* были определены в одном случае – 2,94%. На долю неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) (n=2) пришлось только 5,88% (95% CI 0-14,22) возбудителей. Единственным представителем этой группы являлась *P. aeruginosa*.

#### Резистентность к АЛС основных возбудителей ОДА пациентов ОГ подгруппы I

Род *Staphylococcus* (n=10). Резистентность к пенициллину составила 71%, азлоциллину 66%, ампициллину 50%, цефаклору 70%, оксациллину 30%, цефтриаксону 11%. В то же время все выделенные штаммы стафилококка в 100% случаев оказались чувствительными к цефотаксиму, меропенему, имипенему, цефепиму, амикацину, ванкомицину и линезолиду.

Среди выделенных представителей семейства энтерококков (n=3) 50% оказались устойчивы к ампициллину, 33,33% к тетрациклину. В 100% случаев все штаммы были чувствительны к меропенему, имипенему, цефепиму, амикацину, ванкомицину и линезолиду.

Резистентность микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (n=18) к АЛС была установлена у 15 возбудителей – 83,33% случаев. Резистентными к ампициллину оказались 83% штаммов, к препаратам цефалоспоринового ряда (ЦС): цефу-

роксиму 95%, к цефтриаксону 30%, цефотаксиму 60%, цефепиму 40%, цефалотину 95%, цефокситину 20%, цефтазидиму 31%. Резистентность к норфлоксацину 14%, моксифлоксацину 30%, ципрофлоксацину 17%, амикацину 10%, меропенему 33%, имипенему 24%. Только 3 (16,67%) выделенных штамма семейства *Enterobacteriaceae* оказались чувствительными ко всем АЛС.

Среди НГОБ (n=2) резистентность была выявлена лишь к азтреонаму и цефепиму в 50% случаев, цефтриаксону и цефотаксиму в 100%. К АЛС: меропенему, имипенему, амикацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину, цефоперазону/сульбактаму выделенные изоляты были чувствительными.

#### Этиологическая структура инфицирования брюшной полости при осложненном ОДА у пациентов ОГ подгруппы II

Во II подгруппе микробиологическое исследование ПЭ проведено всем 19 (100%) пациентам. В 15 (78,95%, 95% CI 58,76-99,14) пробах бактериологический анализ оказался положительным, в 4 (21,05%, 95% CI 1,95-30,87) – микроорганизмов обнаружено не было. Видовой состав возбудителей ОДА пациентов ОГ подгруппы II представлен на рисунке 2.

При окраске по Граму в 13 (86,67%, 95% CI 67,18-100) случаях были обнаружены грамотрицательные микроорганизмы, что значительно превышало количество выделенных грамположительных изолятов – лишь 2 (13,33%, 95% CI 0-32,81) штамма. Грамположительных микроорганизмы были представлены 1 штаммом *S. epidermidis* и 1 изолятом *E. faecalis* – по 6,67%.

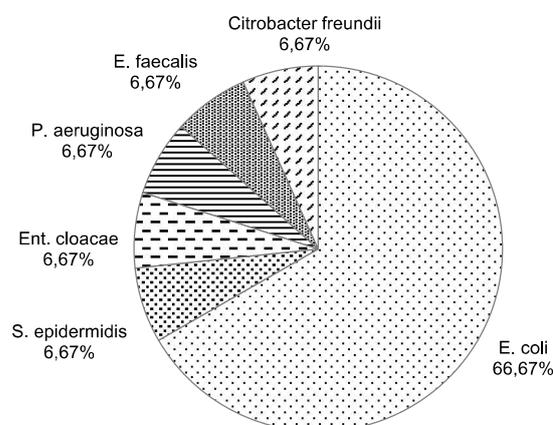


Рисунок 2 – Видовой состав возбудителей острого деструктивного аппендицита пациентов основной группы, подгруппы II

Значительная часть возбудителей II подгруппы грамотрицательных микроорганизмов составили 12 (80,00%, 95% CI 57,07-100) представителей семейства *Enterobacteriaceae*: *E. coli* была представлена в 10 случаях осложненного ОДА, что составило 66,67% (95% CI 39,64-93,69), по 1 штамму пришлось на *E. cloacae* и *C. freundii* по 6,67%.

НГОБ были выделены у 1 (6,67%) пациента, в исследовании которого была получена *P. aeruginosa*.

Таким образом, видовой состав всех возбудителей ОДА у детей характеризуется преобладанием грамотрицательных бактерий ( $p < 0,05$ ), среди которых ведущим возбудителем является *E. coli*, на долю которой приходится 35,29% (95% CI 18,37-52,22) и 66,67% (95% CI 39,64-93,69) случаев неосложненного и осложненного ОДА у детей.

При этом при сравнении в исследуемых подгруппах получена достоверная разница ( $p < 0,05$ ) в преобладании грамотрицательных возбудителей у пациентов II подгруппы – ОДА с генерализацией инфекции.

#### **Резистентность к АЛС основных возбудителей при осложненном ОДА у пациентов ОГ подгруппы II**

Штаммы грамположительных бактерий ( $n=2$ ) во всех (100%) случаях показали чувствительность к оксациллину, цефтриаксону, цефепиму, амикацину, меропенему, имипенему.

Среди выделенных штаммов семейства *Enterobacteriaceae* ( $n=12$ ) наблюдалась устойчивость к антибиотикам пенициллинового ряда: к ампициллину 72%. Среди ЦС резистентность изолятов к цефепиму составила 37%, цефокситину, цефтриаксону, цефтазидиму 50%, к цефотаксиму 77%, цефуроксиму и цефалотину по 92%. Устойчивыми к ципрофлоксацину оказалось 4% штаммов, моксифлоксацину 26%, норфлоксацину 5%, амикацину 7%, меропенему 16%, имипенему 0%.

*P. aeruginosa* ( $n=1$ ) была устойчива к цефотаксиму, однако чувствительна к карбапенемам и амикацину.

Лишь 5 (33,3%) выделенных изолятов грамотрицательных возбудителей осложненного ОДА не имели резистентности к АЛС.

Таким образом, возбудители обеих подгрупп ОДА имели резистентность к бета-лактамам АЛС, что диктует необходимость определения

БЛА ПЭ для эффективного применения АЛС бета-лактаминового ряда при ОДА у детей.

#### **Применение тест-системы «Биолактам» для диагностики БЛА ПЭ**

При определении БЛА ПЭ у 91 пациента ОГ ее уровень составил 60,4% (44,9-69), min 0% – max 100%. При этом БЛА ПЭ подгруппы I была на уровне 61,1% (45,2-69,18), подгруппы II – 54,6% (33,4-63,15).

Медиана БЛА в ПЭ у детей КГ составила 36% (31,25-43,25), min 19% – max 49%.

При сравнительном анализе уровень БЛА в ПЭ при ОДА оказался статистически значимо больше в ОГ чем в КГ ( $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,001$ ).

РОС-анализ показал, что при БЛА в ПЭ  $>49\%$  необходимо учитывать присутствие  $\beta$ -лактамаз, что указывает на неэффективность АЛС бета-лактаминового ряда. Чувствительность метода – 65,9% (95% ДИ:55,3-75,5), специфичность – 100% (95% ДИ:69,2-100), при  $AUC=0,814$  (95% ДИ:0,725-0,885),  $p < 0,0001$ .

На рисунке 3 РОС-кривая показывает чувствительность и специфичность методики, при которой БЛА в ПЭ указывает на возможную устойчивость к  $\beta$ -лактамам антибиотикам в лечении пациентов с ОДА.

При анализе БЛА ПЭ основных грамотрицательных возбудителей ОДА, принадлежащих к семейству *Enterobacteriaceae* ( $n=30$ ), было установлено, что уровень БЛА ПЭ со штаммами *E. coli* ( $n=22$ ) был на уровне 59,35% (40,65-65,08).

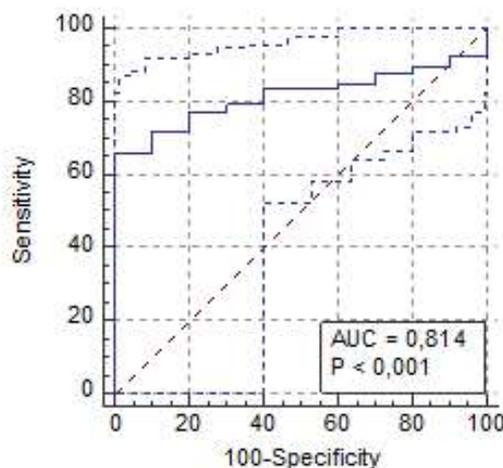


Рисунок 3 – ROC-кривая неэффективности антибактериальных лекарственных средств бета-лактаминового ряда при остром деструктивном аппендиците

При этом кишечная палочка оказалась в 64,55% резистентна к представителям АЛС пенициллинового ряда, в 51,82% к ЦС, в 14,55% случае к карбапенемам, что указывает на резистентность к β-лактамам антибиотикам (табл. 4).

Уровень БЛА ПЭ с *E. cloacae* (n=5) составил 67,1% (63,4-70,8), в 70% данный возбудитель был резистентен к пенициллинам, в 80% – к ЦС II-III поколений. Представитель НГОБ – *P. aeruginosa* (n=3), в 63,3% показала резистентность к ЦС II-III поколения и установила высокий уровень БЛА ПЭ – 57,4% (50,3-78,7).

Показатель БЛА ПЭ основного представителя грамположительных бактерий – *S. epidermidis* (n=10) составил 60,9% (45,7-66,63). Устойчивость возбудителя к пенициллинам выявлена у 55% штаммов, к ЦС – у 40%.

Тем не менее, основные возбудители ОДА оказались чувствительны в 100% к ванкомицину и линезолиду, в 97,96% – к амикацину и имипенему.

БЛА в ПЭ с отрицательными бактериологическими посевами определяли у 41 пациента с ОДА, причем БЛА свыше 49% оказалась у 26 (53,06%) пациентов, что явилось основанием для исключения β-лактамов АЛС.

### Заключение

1. Видовой состав возбудителей ОДА у детей характеризуется преобладанием грамотрицательных бактерий (p<0,05).

2. Наиболее частым возбудителем ОДА является *E. Coli*. На ее долю приходится (35,29%, 95% CI 18,37-52,22) и 66,67% (95% CI 39,64-93,69) случаев неосложненного и осложненного ОДА у детей.

3. Выявлена высокая резистентность к β-лактамам АЛС у основных возбудителей ОДА в обеих подгруппах (цефуроксиму, цефалотину – до 95%; цефотаксиму – до 77%; цефаклору

– до 70%, цефтриаксону – до 50%; к ампициллину – до 83% штаммов).

4. Уровень БЛА ПЭ больных ОГ составляет 60,4% (44,9-69), что достоверно отличает его от уровня БЛА в ПЭ у детей группы контроля – 36% (31,25-43,25).

5. При выполнении ROC-анализа доказано, что при уровне БЛА в ПЭ>49% нужно учитывать присутствие β-лактамаз, что указывает на неэффективность бета-лактамов АЛС (чувствительность метода – 65,9% (95% ДИ:55,3-75,5), специфичность – 100% (95% ДИ:69,2-100), при AUC=0,814 (95% ДИ:0,725-0,885), p<0,0001).

6. Уровень БЛА в ПЭ свыше 49% выявлен у 53,06% пациентов ОГ с отрицательными бактериологическими посевами, что говорит о неэффективности β-лактамов АЛС.

### Литература

1. Does this child have appendicitis? / D. G. Bundy, J. S. Byerley, E. A. Liles [et al.] // Journal of the American Medical Association. 2007 Jul. Vol. 298, № 4. P. 438–451. DOI: 10.1001/jama.298.4.438
2. Quantifying the Burden of Interhospital Cost Variation in Pediatric Surgery: Implications for the Prioritization of Comparative Effectiveness Research / D. B. Cameron, D. A. Graham, C. E. Milliren [et al.] // Journal of the American Medical Association pediatrics. 2017 Feb. Vol. 171, № 2. Art. e163926. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.3926
3. Morrow, S. E. Current management of appendicitis / S. E. Morrow, K. D. Newman // Seminars in pediatric surgery. 2007 Feb. Vol. 6, № 1. P. 34–40.
4. Катъко, В. А. Аппендицит у детей: история и современный взгляд на проблему / В. А. Катъко, В. М. Черевко // Медицинский журнал. 2018. № 4. С. 142–147.
5. Лапароскопическая санация брюшной полости при аппендикулярном перитоните у детей / Л. М. Рошаль, О. Д. Граников, В. А. Капустин, О. В. Карасева // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 1996. № 4. С. 35–37.
6. Laparoscopic and conventional appendectomy in children outcomes in English hospitals between 1966 and 2006 / O. Faiz, S. C. Blasckbum, J. Clarc [et al.] // Pediatric surgery international. 2008 Nov. Vol. 24, № 11. P. 1223–1227. DOI:

Таблица 4 – Резистентность основных возбудителей острого деструктивного аппендицита к β-лактамам антибактериальным лекарственным средствам и уровень бета-лактамазной активности перитонеального экссудата

Возбудитель N	АЛС пенициллинового ряда, %	ЦС, %	Карбапенемы, %	БЛА, %
Энтеробактерии (n=30)	76,67	56,67	13,33	61,31 (47,2-69)
<i>E. coli</i> (n=22)	64,55	51,82	14,55	59,35 (40,65-65,08)
<i>E. cloacae</i> (n=5)	70	80	-	67,1 (63,4-70,8)
Стафилококки (n=11)	66,36	38,18	-	60,9 (49,9-67,85)
<i>S. epidermidis</i> (n=10)	55	40	-	60,9 (45,7-66,63)
Энтерококки (n=4)	50	-	-	53,95 (39,6-61,43)
<i>P. aeruginosa</i> (n=3)	-	63,3	-	57,4 (50,3-78,7)

- 10.1007/s00383-008-2247-0
7. Holcomb, G. W. Current Management of Complicated Appendicitis in Children / G. W. Holcomb, S. D. S. Peter // European journal of pediatric surgery. 2012 Jun. Vol. 22, № 4. P. 207–212. DOI: 10.1055/s-0032-1320016
  8. Структура причин осложненного течения аппендикулярного перитонита у детей / В. А. Тараканов, Н. К. Барова, И. А. Убилава, А. И. Леви // Медицинский вестник Юга России. 2014. № 4. С. 125–127.
  9. Appendicitis in children less than five years old: A challenge for the general practitioner / P. Marzuillo, C. Germani, B. S. Krauss, E. Barbi // World journal of clinical pediatrics. 2015 May. Vol. 4, № 2. P. 19–24. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i2.19
  10. Bonadio, W. Time to Appendectomy and Risk of Complicated Appendicitis and Adverse Outcomes in Children / W. Bonadio // Journal of the American Medical Association pediatrics. 2018. Vol. 172, № 1. P. 94. DOI:10.1001/jamapediatrics.2017.4095
  11. Распространенный аппендикулярный перитонит: лапароскопический или открытый доступ – критический анализ / А. С. Арутюнян, Д. А. Благовестнов, В. Д. Левитский, П. А. Ярцев // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2022. Т. 11, № 1. С. 137–146. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-137-146
  12. Apeş, M. The approach of Turkish pediatric surgeons to acute appendicitis / M. Apeş, H. Ö. Araydın // Turkish journal of pediatric surgery. 2015. Vol. 29, № 3. P. 88–92. DOI: 10.5222/JTAPS.2015.088
  13. Основы гнойной хирургии детского возраста : учеб. пособие для студентов / М. П. Разин, Н. С. Стрелков, В. А. Скобелев, В. Н. Галкин ; Киров. гос. мед. акад., Ижев. гос. мед. акад. Москва : Медпрактика-М, 2012. 147 с.
  14. Елисеева, Е. В. Стандарт антибиотикопрофилактики при остром аппендиците: проблемы и пути решения / Е. В. Елисеева, Ю. И. Гайнуллина // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008. № 8. С. 29–34.
  15. Особенности развития внутрибольничных менингитов у пациентов отделения нейрореанимации / Н. В. Курдюмова, Г. В. Данилов, О. Н. Ершова [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2015. Т. 79, № 3. P. 55–59. DOI: 10.17116/невро201579355-5
  16. Influence of third-generation cephalosporin resistance on adult in-hospital mortality from post-neurosurgical bacterial meningitis / C. J. Chang, J. J. Ye, C. C. Yang [et al.] // Journal of microbiology, immunology, and infection. 2010 Aug. Vol. 43, № 4. P. 301–309.
  17. Об утверждении клинических протоколов : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 18 мая 2021 г. № 50 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W22136933p> (дата обращения: 18.06.2025).
  18. Pool, K. Resistance to beta-lactam antibiotics / K. Pool // Cellular and molecular life sciences. 2004 Sep. Vol. 61, № 17. P. 2200–2223. DOI: 10.1007/s00018-004-4060-9
  19. Bush, K. Interplay between Beta-Lactamases and New Beta-Lactamase Inhibitors / K. Bush, P. A. Bradford // Nature reviews. Microbiology. 2019 May. Vol. 17, № 5. P. 295–306.
  20. Bush, K. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure / K. Bush, G. Jacoby, A. Medeiros // Antimicrobial agents and chemotherapy. 1995 Jun. Vol. 39, № 6. P. 1211–1233. DOI: 10.1128/AAC.39.6.1211
  21. Approved standard M7-A5. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 5th ed. CLSI, 2003.
  22. Анализ этиологической структуры и резистентности возбудителей воспалительного процесса брюшной полости при остром деструктивном аппендиците у детей / М. А. Литвяков, К. М. Кубраков, В. И. Аверин, В. М. Семенов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2023. Т. 22, № 6. С. 35–46.
  23. Микробиологические методы исследования биологического материала : инструкция по применению № 075-0210 / Н. Д. Коломиец, О. В. Тонко, Т. И. Серокая [и др.] ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь [и др.]. Минск, 2010. 124 с.
  24. CLSI document M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. Wayne, PA : Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.
  25. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST : version 15.0, valid from 2025-01-01. URL: [https://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/quality\\_control](https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/quality_control) (date of access: 18.06.2025).
  26. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate / Н. С. O'Callaghan, A. Morris, S. M. Kirby, A. H. Shingler // Antimicrobial agents and chemotherapy. 1972 Apr. Vol. 1, № 4. P. 283–288. DOI: 10.1128/AAC.1.4.283
  27. Литвяков, М. А. Бета-лактамазная активность перитонеального экссудата у пациентов с острым деструктивным аппендицитом / М. А. Литвяков, К. М. Кубраков, В. М. Семенов // Журнал инфектологии. 2025. Т. 17, № 2, прил. С. 56–57.

Поступила 18.04.2025 г.

Принята в печать 13.06.2025 г.

## References

1. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? Journal of the American Medical Association. 2007 Jul;298(4):438-451. doi: 10.1001/jama.298.4.438
2. Cameron DB, Graham DA, Milliren CE, Glass CC, Feng C, Sidhwa F, et al. Quantifying the Burden of Interhospital Cost Variation in Pediatric Surgery: Implications for the Prioritization of Comparative Effectiveness Research. Journal of the American Medical Association Pediatrics. 2017 Feb;171(2):e163926. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3926
3. Morrow SE, Newman KD. Current management of appendicitis. Seminars in Pediatric Surgery. 2007 Feb;16(1):34-40. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2006.10.005
4. Katko VA, Cherevko VM. Appendicitis Appendicitis in children: history and modern view of the problem. Meditsinskii Zhurnal. 2018;(4):142-147. (In Russ.).
5. Roshal LM, Granikov OD, Kapustin VA, Karaseva OV. Laparoscopic abdominal rehabilitation for appendicular peritonitis in children. Khirurgiya Zhurnal im NI Pirogova. 1996;(4):35-37. (In Russ.).
6. Faiz O, Blasckbum SC, Clarc J, Bottle A, Curry JI, Farrands P, et al. Laparoscopic and conventional appendectomy in children outcomes in English hospitals between 1966 and 2006. Pediatric Surgery International. 2008 Nov;24(11):1223-1227. doi: 10.1007/s00383-008-2247-0
7. Holcomb GW, Peter SDS. Current Management of Complicated Appendicitis in Children. European Journal of Pediatric Surgery. 2012 Jun;22(3):207-212. doi: 10.1055/s-0032-1320016
8. Tarakanov VA, Barova NK, Ubilava IA, Levi AI. The structure

- of the causes of complicated appendicular peritonitis in children. *Meditsinskii Vestnik Yuga Rossii*. 2014;(4):125-127. (In Russ.).
9. Marzuillo P, Germani C, Krauss BS, Barbi E. Appendicitis in children less than five years old: A challenge for the general practitioner. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2015 May;4(2):19-24. doi: 10.5409/wjcp.v4.i2.19
  10. Bonadio W. Time to Appendectomy and Risk of Complicated Appendicitis and Adverse Outcomes in Children. *Journal of the American Medical Association Pediatrics*. 2018;172(1):94. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.4095
  11. Arutyunyan AS, Blagovestnov DA, Levitskiy VD, Yartsev PA. Common appendicular peritonitis: laparoscopic or open access – critical analysis. *Zhurnal im NV Sklifosovskogo Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch'*. 2022;11(1):137-146. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-137-146
  12. Abeş M, Apaydın HÖ. The approach of Turkish pediatric surgeons to acute appendicitis. *Turkish Journal of Pediatric Surgery*. 2015;29(3):88-92. doi: 10.5222/JTAPS.2015.088
  13. Razin MP, Strelkov NS, Skobelev VA, Galkin VN; Kirov gos med akad, Izhev gos med akad. *Fundamentals of purulent surgery in childhood: ucheb posobie dlya studentov*. Moscow, RF: Medpraktika-M; 2012. 147 p. (In Russ.).
  14. Eliseeva EV, Gaynullina YuI. Standard of antibiotic prophylaxis in acute appendicitis: problems and solutions. *Problemy Standartizatsii v Zdravookhraneni*. 2008;(8):29-34. (In Russ.).
  15. Kurdyumova NV, Danilov GV, Ershova ON, Savin IA, Sokolova EYu, Aleksandrova IA, i dr. Features of the development of nosocomial meningitis in patients of the neuro-intensive care unit. *Voprosy Neurokhirurgii im NN Burdenko*. 2015;79(3):55-59. (In Russ.). doi: 10.17116/neiro201579355-5
  16. Chang CJ, Ye JJ, Yang CC, Huang PY, Chiang PC, Lee MH. Influence of third-generation cephalosporin resistance on adult in-hospital mortality from post-neurosurgical bacterial meningitis. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*. 2010 Aug;43(4):301-309. doi: 10.1016/S1684-1182(10)60047-3
  17. Approval of clinical protocols: postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp. Belarus' ot 18 maya 2021 g. № 50. V: *Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'*. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W22136933p> [Accessed 18th June 2025]. (In Russ.).
  18. Pool K. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2004 Sep;61(17):2200-2223. doi: 10.1007/s00018-004-4060-9
  19. Bush K, Bradford PA. Interplay between Beta-Lactamases and New Beta-Lactamase Inhibitors. *Nature Reviews Microbiology*. 2019 May;17(5):295-306. doi: 10.1038/s41579-019-0159-8
  20. Bush K, Jacoby G, Medeiros A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995 Jun;39(6):1211-1233. doi: 10.1128/AAC.39.6.1211
  21. Approved standard M7-A5. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 5th ed. CLSI, 2003.
  22. Litvyakov MA, Kubrakov KM, Averin VI, Semenov VM. Analysis of the etiological structure and resistance of pathogens of the inflammatory process of the abdominal cavity in acute destructive appendicitis in children. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2023;22(6):35-46. (In Russ.).
  23. Kolomiets ND, Tonko OV, Serookaya TI, Mareyko AM, Litunovskaya LG; M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', i dr. *Microbiological methods of biological material research: instruktsiya po primeneniyu № 075-0210*. Minsk, RB; 2010. 124 p. (In Russ.).
  24. CLSI document M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
  25. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST: version 15.0, valid from 2025-01-01. URL: [https://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/quality\\_control](https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/quality_control) [Accessed 18th June 2025].
  26. O'Callaghan HC, Morris A, Kirby SM, Shingler AH. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1972 Apr;1(4):283-288. doi: 10.1128/AAC.1.4.283
  27. Litvyakov MA, Kubrakov KM, Semenov VM. Beta-lactamase activity of peritoneal exudate in patients with acute destructive appendicitis. *Zhurnal Infekologii*. 2025;17(2 Pril):56-57. (In Russ.).

Submitted 18.04.2025

Accepted 13.06.2025

#### Сведения об авторах:

Литвяков Михаил Александрович – зав. хирургическим отделением, УЗ «Витебский областной детский клинический центр», <https://orcid.org/0000-0002-8209-5060>, e-mail: [litvyakov.mikhail@gmail.com](mailto:litvyakov.mikhail@gmail.com);

К.М. Кубраков – д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, УО «Витебский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0001-6723-0589>;

В.М. Семенов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>.

#### Information about authors:

Mikhail A. Litviakou – Head of the surgical department, Vitebsk Regional Pediatric Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0002-8209-5060>, e-mail: [litvyakov.mikhail@gmail.com](mailto:litvyakov.mikhail@gmail.com);

K.M. Kubrakou – Doctor of Medical Sciences, associate professor, professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-6723-0589>;

V.M. Semenov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>.