

OPPORTUNITIES OF THE PATHOGENETIC TREATMENT OF PATIENTS WITH HEPATITIS C

T.V. Chaban

Summary. 60 patients with hepatitis C and hepatic steatosis were examined. Activation of the lipid peroxidation processes and reduce of the activity of glutathione antiperoxidant system were established. The effect of geptral on system POL / AOS was investigated.

Key words: chronic hepatitis C, steatosis, lipid peroxidation, antioxidant system, geptral.

УДК [616–022.369–022.7:579.842.16] –036.22–085.33:615.015.8

РОЛЬ KLEBSIELLA PNEUMONIAE У ВИНИКНЕННІ ІНФЕКЦІЙ, ПОВ'ЯЗАНИХ З НАДАННЯМ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Т.О. Чумаченко, І.І. Несвижська, Т.О. Карлова, В.І. Макарова

Резюме. У статті представлені дані про зростаючу роль *Klebsiella pneumoniae* у виникненні інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги. Облік випадків інфекції, мікробіологічний моніторинг з визначенням антибіотикочутливості виділених мікроорганізмів, раціональна антибактеріальна терапія, суворе дотримання основних правил інфекційного контролю дозволять обмежити циркуляцію *Klebsiella pneumoniae* в стаціонарах і будуть перешкоджати формуванню антибіотикорезистентності.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, плазміди, інфекційний контроль, профілактичні заходи.

Широка розповсюдженість інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги (ІПМД), висока захворюваність та летальність, негативні медичні й соціально-економічні наслідки для пацієнтів, медичного персоналу, держави зумовлюють актуальність цих інфекцій в світі та в Україні. Реальна картина захворюваності на ІПМД невідома у зв'язку з труднощами в зборі достовірних даних – в більшості країн відсутні системи епідеміологічного нагляду за ІПМД, а в країнах, де існують такі системи, відсутні стандартні критерії для діагностики цих інфекцій. Але за даними систематичного огляду літератури, який проведений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) в 2011 р., превалентність ІПМД склала в середньому 7,6% загальної кількості пацієнтів стаціонарів різного профілю у країнах з високим рівнем доходів [1]. За оцінками Європейського центру профілактики та контролю захворювань (ECDC) 4 131 000 пацієнтів страждають від приблизно 4 544 100 епізодів ІПМД щорічно у Європі [2]. Оціночна захворюваність на ІПМД у США дорівнювала 4,5%, що відповідно складало 9,3 випадків ІПМД на 1000 пацієнто-днів і 1,7 млн захворюлих пацієнтів. В країнах, що розвиваються, превалентність

госпітальних інфекцій, як частки ППМД, коливалась від 5,7% до 19,1% випадків, у середньому склала 10,1% [2, 3].

Збудниками ППМД є широкий спектр мікроорганізмів, серед яких провідне місце займає *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Род *Klebsiella* убіквітарний у природі. У зовнішньому середовищі бактерії зберігають свою життєздатність на поверхні води, в ґрунті, стічних водах та на рослинах. Іншим місцем перебування *Klebsiella* є організми людини та теплокровних тварин (коні, свині та ін.) В організмі людини у фізіологічних умовах *K. pneumoniae* є представником нормальної мікрофлори травної системи та носоглотки. Частота знахідок *Klebsiella* у зразках випорожнень кишечника коливається від 5% до 38%, у зразках змивів з носоглотки – від 1% до 6% [4]. Грамнегативні бактерії не знаходять умов для тривалого перебування їх на шкірі, тому тут вони рідко виявляються. Однак, в умовах стаціонару рівень колонізації клебсієлами зростає прямо пропорційно тривалості перебування пацієнтів в клініці. За даними літератури бактерії роду *Klebsiella* висівали з 77% зразків фекалій, 19% зразків змивів з глотки та 42% змивів з рук госпіталізованих пацієнтів [5, 6]. Високий рівень внутрішньолікарняної колонізації клебсієлами пов'язують з використанням антибіотиків, наявністю інвазивних процедур, зниженою резистентністю хворих. Тому в останні роки *K. pneumoniae* часто грає роль збудника ППМД, який набуває властивостей госпітального штаму і викликає серйозні епідемічні та ендемічні ППМД. Цей збудник є частою причиною пневмоній, інфекцій сечовивідних шляхів, сепсису у пацієнтів в стаціонарах.

Мета дослідження: визначення ролі *K. pneumoniae* в розвитку ППМД в світі, Україні та Харківській області.

Матеріали та методи

Проведений аналіз іноземної наукової літератури, офіційних даних санітарно-епідеміологічної служби України та Харківської області та використані дані власних спостережень в окремих стаціонарах Харківської області. Також проведено вивчення та аналіз результатів дослідження резистентності до антибіотиків 3639 клінічних ізолятів *K. pneumoniae*, виділених від пацієнтів хірургічних стаціонарів Харківської області в 2013–2014 рр. Ідентифікацію бактерій проводили з урахуванням морфологічних, культуральних і біохімічних ознак згідно з визначником Берджі. Тестування антибіотикорезистентності виконували диско-дифузійним методом згідно з рекомендаціями CLSI 2009.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз наукової літератури показав, що рід *Klebsiella* спричиняє 8% усіх внутрішньолікарняних бактеріальних інфекцій в США та Європі, серед

них найбільш поширеними є інфекції сечовивідних шляхів. *Klebsiella* становить від 6 до 17% всіх внутрішньолікарняних інфекцій сечовивідних шляхів, а в певних групах ослаблених пацієнтів, які формують групи ризику, наприклад, у хворих з цукровим діабетом, рівень ураженості ще вищий [7]. *Klebsiella* як причина внутрішньолікарняної грамнегативної бактеріємії займає друге місце після *Escherichia coli*. Також часто *Klebsiella* є етіологічним патогеном неонатального сепсису [8].

В Харківській області в 2014 р. штами *K.pneumoniae* виділяли: з ран – в середньому в 5,1%, з крові – в 7,7%, з сечі – в 8,5%, із зовнішнього середовища – 7,1% випадків. За даними Українського Центру з контролю та моніторингу захворювань Міністерства охорони здоров'я України, що досліджує в першу чергу антибіотикорезистентні штами, які доставляють з різних областей України, в структурі мікроорганізмів, виділених з ран, питома вага штамів *K. pneumoniae* склала 62% в 2013 р. та 41,2% в 2014 р., серед мікроорганізмів, виділених з крові, питома вага штамів *K. pneumoniae* склала 28% в 2013 р. та 23,5% в 2014 р., що свідчить про актуальність для України *K. pneumoniae* як нозокоміального збудника [9]. Виявлено, що серед загальної кількості досліджених Центром бактеріальних культур полірезистентні до антибіотиків штами *K. pneumoniae* склали 13,4% в 2012 р., 12,7% в 2013 р., 13,4% в 2014 р. Також в 2014 р. була підтверджена наявність бета-лактамаз розширеного спектру дії (БЛРС) у 11 клінічних штамів *K. pneumoniae* та п'яти штамів *K. pneumoniae*, виділених із зовнішнього лікарняного середовища.

Відомо, що окрім медичного інструментарію та продуктів крові, контамінованих *K. pneumoniae*, травний тракт пацієнтів та руки медичного персоналу відіграють значну роль у розповсюдженні інфекції [5, 6, 8, 10, 11]. Здатність *K. pneumoniae* до швидкого розповсюдження часто спричиняє внутрішньолікарняні спалахи, особливо у неонатологічних стаціонарах.

Особливо непокоїть фахівців випадки клебсієльозної інфекції, викликані мультирезистентними штамми мікроорганізмів. У 1970-х переважно виділяли аміноглікозид-резистентні штами *K. pneumoniae*. З 1982 р. з'явилися повідомлення про БЛРС-продукуючі штами клебсієл, які сформували популяцію мікроорганізмів, резистентних до розширеного спектру цефалоспоринов. Особливістю цих штамів була резистентність до цефтазидиму [5, 12, 13]. У США виявляли 5% БЛРС-продукуючих штамів *K. pneumoniae*, в Європі питома вага таких штамів була значно вище, у Франції та Англії відсоток БЛРС-продукуючих штамів складав 14–16%, однак частка цефтазидим-резистентних штамів могла бути значно вищою, тому що рутинний диско-дифузійний метод давав значну погрішність [5, 14–16].

Нами проведений аналіз резистентності до антибіотиків клінічних ізолятів *K. pneumoniae*, виділених у пацієнтів хірургічних стаціонарів

Харківської області у 2013–2014 рр. (рис. 1). Встановлено, що найбільш стійкими виділені штами *K. pneumoniae* були до препаратів групи пеніциліну (амоксацилін, пеніцилін, оксацилін, ампіцилін) – від 87,2 до 96,3% в 2013 р. та від 47,1 до 81,3% в 2014 р.; в 2013 р. висока резистентність спостерігалася і до пеніцилінів у поєднанні з інгібіторами бета-лактамаз – до амоксицилін / клавуланату були стійкими 97,1% штамів (в 2014 р. таких штамів не виділяли), а до ампіциліну/сульбактаму – 50,0% виділених ізолятів (в 2014 р. – 37,5%).

Низьку активність відносно виділених мікроорганізмів мали препарати групи макролідів (кларитроміцин, азитроміцин) – до цих препаратів були чутливі лише 15,2–28,6% штамів в 2013 р. та 4,2–8,3% штамів в 2014 р.; а також в 2013 р. виявляли стійкість до ванкоміцину і лінезоліду 11,8 і 12,5% ізолятів відповідно, в 2014 р. 87,5% ізолятів виявляли стійкість до ванкоміцину.

Вивчення чутливості *K. pneumoniae* до цефалоспоринів показало недостатню ефективність цих препаратів. До цефалоспоринів III покоління (цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон) були стійкі 40,6–46,2% виділених ізолятів в 2013 р. та 42,9–50,0% ізолятів в 2014 р., а до цефепіму – препарату IV покоління – були стійкі 29,1% ізолятів в 2013 р. та 32,3% ізолятів в 2014 р.

За даними ECDC в різних країнах ЄС відмічається зростання резистентності *K. pneumoniae* до карбапенемів з 4,6% в 2010 р. до 8,3% в 2013 р. [2, 17]. В інших країнах у більш, ніж половини пацієнтів з інфекцією, спричиненою *K. pneumoniae*, які отримують терапію антибіотиками групи карбапенемів, не спостерігається лікувального ефекту [18, 19].

У нашому дослідженні встановлена висока стійкість *K. pneumoniae* до карбапенемів – 76,9% ізолятів продемонстрували резистентність до іміпенему в 2013 р., та 87,5% в 2014 р., до меропенему – 31,9% в 2013 р. та 38,2% в 2014 р., що викликає особливу занепокоєність, тому що зараз карбапенеми розглядаються як антибіотики останнього етапу боротьби з нозокоміальними інфекціями (рис. 1).

Найбільш ефективними по відношенню до виділених в Харківській області штамів *K. pneumoniae* були антибіотики групи фторхінолонів: 94,4–71,9% в 2013 р. та 87,0–63,9% штамів в 2014 р. були чутливими до цих антибіотиків, лінкозамідів – 66,7–75,8% чутливих штамів в 2013 р. та майже усі – в 2014 р., а також амікацину – 76,7% чутливих штамів в 2013 р. та 65,3% в 2014 р. і цефтріаксону – 77,6% чутливих штамів в 2013 р. та 78,0% в 2014 р.

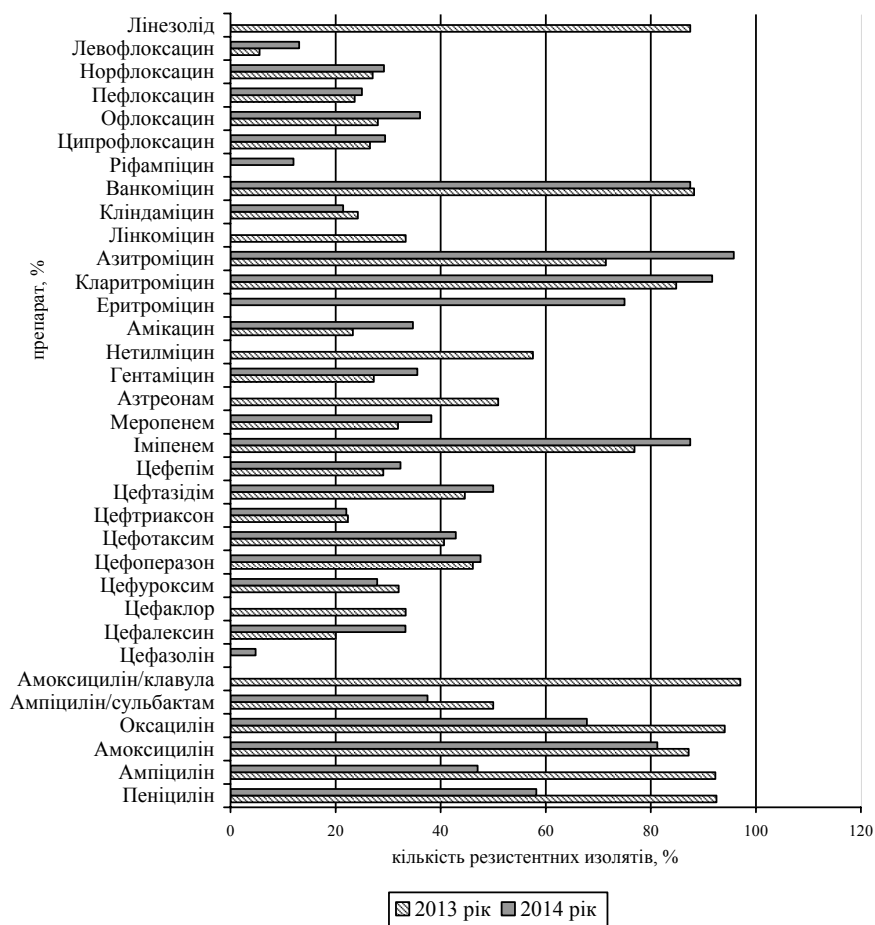


Рис. 1. Резистентність до антибіотиків клінічних ізолятів *Klebsiella pneumoniae*, виділених у пацієнтів хірургічних стаціонарів Харківської області у 2013–2014 рр.

Відомо, що БЛРС найчастіше обумовлені плазмідами, які легко передаються від одних штамів *Enterobacteriaceae* іншим, відбувається акумуляція генів резистентності в штаммах, що містять мультирезистентні плазміди, тому БЛРС-продукуючі штамми резистентні до різних класів антибіотиків [14, 15, 18]. Поява БЛРС-продукуючих штамів *Klebsiella* супроводжується відносно високою стабільністю плазмід – навіть після тривалого невикористання цефалоспоринів широкого спектру дії спостерігали тривалу колонізацію пацієнтів БЛРС-продукуючими штамми

Klebsiella, факторами ризику появи інфекції стає тривале перебування пацієнта в стаціонарі та наявність інвазивних процедур [5, 10, 11]. Повідомлення про виявлення стійкості до фторхінолонів у *K. pneumoniae* [20–23] диктують необхідність розробляти і використовувати методи стримування розвитку антибіотикорезистентності до фторхінолонів і інших антибіотиків у штамів, що циркулюють в стаціонарах.

Необхідно мати на увазі, що суворе дотримання правил інфекційного контролю в стаціонарах, підтримка належного дезінфекційного і стерилізаційного режимів та гігієни рук персоналу, а також інші профілактичні та протиепідемічні заходи не тільки стримують циркуляцію збудників, але й разом з раціональним застосуванням антибіотиків перешкоджають формуванню множинної антибіотикорезистентності. Облік випадків виникнення ППМД дозволить оцінити реальну епідеміологічну ситуацію і ефективність проведених заходів.

Висновки

Отримані дані вказують на існуючу в лікувальних закладах України і хірургічних стаціонарах Харківської області проблему ППМД, спричинених *K. pneumoniae*, та формування антибіотикорезистентності у циркулюючих госпітальних штамів. Вважаємо за доцільне посилити в стаціонарах різного профілю заходи інфекційного контролю, налагодити облік випадків ППМД, для чого не використовувати каральні заходи по відношенню до персоналу клінік, а проводити ретельне розслідування кожного випадку ППМД з встановленням основних шляхів передачі. При лікуванні пацієнтів з використанням антибіотиків правильно назначати вид препарату та схему його застосування з урахуванням спектру резистентності штамів мікроорганізмів, що циркулюють в конкретному стаціонарі.

Література

1. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Clean Care is Safer Care. – WHO, 2011. – 35 p.
2. ECDC surveillance report. Annual epidemiological report 2014 – Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. – ECDC, 2015. – 28 p.
3. A CDC Framework for preventing infectious diseases. Sustaining the Essentials and Innovating for the Future. – Atlanta, Georgia, 2011. – 33 p.
4. Davis T.J. Prevalence and Characteristics of *Klebsiella* Species: Relation to Association with a Hospital Environment / T.J. Davis, J.M. Matsen // The Journal of Infectious Diseases. – 1974. – Vol. 130, No. 4. – P. 402–405.
5. Rosenthal S. Prevalence of gram-negative rods in the normal pharyngeal flora / S. Rosenthal, I.B. Tager // Ann Intern Med. – 1975. – V. 83. – P. 355–357.
6. Podschun R. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors / R. Podschun, U. Ullmann // Clin Microbiol Rev. – 1998. – V. 11(4). – P. 589–603.

7. Bennett and Brachman's Hospital Infections – 5th ed / edited by William R. Jarvis: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2007. – 832 p.
8. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany / E.I. Meyer, P. Gastmeier, M. Deja, F. Schwab // *Clin Microbiol Rev.* – 2013. – V.30(6-7). – P. 388–95.
9. Інформаційний бюлетень про розповсюдженість мікроорганізмів, резистентних до антибіотиків, в Україні у 2014 році: Державний заклад «Український центр з контролю та моніторингу захворювань Міністерства охорони здоров'я України», 19.08.2015 р. – №04.8/981. – 9 с.
10. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study / M.E. Falagas, P.I. Rafailidis, D. Kofteridis, [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – V. 60. – P. 1124–1130.
11. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* / L.B. Gasink, P.H. Edelstein, E. Lautenbach [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2009. – V. 30. – 1180–1185.
12. Epidemiological Interpretation of Studies Examining the Effect of Antibiotic Usage on Resistance / V. Schechner, E. Temkin, S. Harbarth [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2013. – 26(2). – P. 289–307.
13. Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and antibiotic use in intensive care units / A.C. Thiebaut, G. Arlet, A. Andremonet [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – V. 67. – P. 1525–1536.
14. Paterson D.L. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update D.L. Paterson, R.A. Bonomo // *Clin. Microbiol.* – 2005. – Rev. 18. – V. 657–686.
15. Wiener-Well Y. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak / Y. Wiener-Well, B. Rudensky, A.M. Yinnon [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2010. – V. 74. – P. 344–349.
16. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes / E. Lautenbach, J.B. Patel, W.B. Bilker [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – V.32. – P. 1162–1171.
17. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. – WHO, 2014. – 257 p.
18. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality / M.J. Schwaber, S. Klarfeld-Lidji, S. Navon-Venezia [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008. – V. 52. – P. 1028–33.
19. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India / D. Yong, M.A. Toleman, C.G. Giske [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – V. 53(12). – P. 5046–5054.
20. Risk Factors for Fluoroquinolone Resistance in Nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Infections / E. Lautenbach, N.O. Fishman, W.B. Bilker [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2002. – V. 162(21). – P. 2469–2477.
21. Owens R.C., Lautenbach E. Antimicrobial Resistance: Problem Pathogens and Clinical Countermeasures. – CRC Press, 2007. – 520 p.
22. Treatment with fluoroquinolones or with beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients / K.M. Wener, V. Schechner, H.S. Gold [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010. – V.54. P. 2010–2016.
23. Witte W.1. Antibiotic resistance / W.1. Witte // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2013. – V. 303(6-7). – P. 285–6.

РОЛЬ KLEBSIELLA PNEUMONIAE В ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Т.А. Чумаченко, И.И. Несвижская, Т.А. Карлова, В.И. Макарова

Резюме. В статье представлены данные о возрастающей роли *K. pneumoniae* в возникновении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Учет случаев инфекции, микробиологический мониторинг с определением антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов, рациональная антибиотикотерапия, строгое соблюдение основных правил инфекционного контроля позволят ограничить циркуляцию *K. pneumoniae* в стационарах и будут препятствовать формированию резистентности к антибиотикам.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, плазмиды, инфекционный контроль, профилактические мероприятия.

ROLE OF KLEBSIELLA PNEUMONIA IN CAUSING THE HEALTH-CARE ASSOCIATED INFECTIONS

T.A. Chumachenko, I.I. Nesvizhskaya, T.A. Karlova, V.I. Makarova

Summary. The article presents data on the increasing role of *Klebsiella pneumonia* in causing health-care associated infections. Reporting on infection cases, microbiological monitoring with determination of antibiotic susceptibility of isolated microorganisms, the correct antibiotic therapy in patients with infection, strict adherence to the basic rules of infection control will limit the circulation of *Klebsiella pneumonia* in hospitals and prevent the antibiotic resistance of strain.

Key words: antibiotic resistance, plasmids, infection control, preventive measures.

УДК 616.98:578.828ВІЛ:618.29:579.254:616-053.31:575

ЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ТРАНСМІСІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Л.Р. Шостакович-Корецька, З.О. Чикаренко, І.В. Будаєва,
Г.О. Ревенко, В.В. Вицина, О.І. Тарасенко

Резюме. В статті вивчається вплив частоти варіацій числа копій гена ліганду *CCL3L1* у дітей Дніпропетровської області на ризик перинатального інфікування ВІЛ. Показано, що серед популяції дітей найбільш часто спостерігається 2 копії даного гена. Зниження числа копій гена *CCL3L1* менше середнього призводить до підвищення ризику перинатального інфікування дитини, в той час як наявність домінантного числа копій гена не впливає на ризик інфікування.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ризик, перинатальне інфікування, *CCL3L1*, число копій.

На теперішній час в результаті повсюдної поширеності ВІЛ-інфекція являє собою глобальну соціальну, медичну, психологічну та юридичну проблему. В загальній структурі ВІЛ-інфікованих питома частка жінок