

Вплив плазмід-індукованих механізмів резистентності на клінічну й бактеріологічну ефективність антибіотикотерапії у хворих на хронічний пієлонефрит

Мета роботи — вивчити вплив плазмід-індукованих механізмів резистентності на клінічну й бактеріологічну ефективність антибіотикотерапії (АБТ) у хворих на хронічний пієлонефрит (ХП).

Матеріали та методи. Обстежено 53 хворих на пієлонефрит: у 45 (84,9 %) діагностовано хронічну хворобу нирок, ХП, у 8 (15 %) — гострий пієлонефрит. Крім стандартних методів обстеження, усім пацієнтам проводилася діагностика плазмід-індукованих генів резистентності методом полімеразної ланцюжкової реакції.

Результати та обговорення. Виділено 13 генів резистентності, що кодують вироблення β -лактамаз розширеного спектра дії (β -ЛРС), в 11 (20,8 %) хворих: 9 (63,6 %) генів blaTEM, 2 (18,1 %) — blaSHV; 2 (18,1 %) — blaCTX-M, до того ж ген blaCTX-M визначився в комбінації з геном blaTEM.

Висновки. У хворих на ХП спостерігається зниження ефективності АБТ, що взаємопов'язано з наявністю плазмід-індукованих генів резистентності: у 88 % пацієнтів, які не мають β -ЛРС, високоефективною була моно-АБТ, тоді як хворі, у яких виявилися β -ЛРС, у 73 % випадків потребували продовження лікування й комбінованого призначення антибіотиків.

Ключові слова:

хронічний пієлонефрит, антибіотики, ефективність, резистентність, плазміди.

Інфекції сечової системи — найпоширеніша група інфекційних захворювань, переважно за рахунок хронічного пієлонефриту (ХП), на частку якого у структурі вказаної групи хвороб припадає більше 90 % випадків [1]. В Україні ХП посідає друге місце серед усіх причин, що призводять до розвитку хронічної ниркової недостатності [3, 4]. Тому якісна діагностика та лікування ХП — актуальне завдання сучасної медичної практики.

Ефективність лікування ХП значною мірою лімітується формуванням резистентності до антибактеріальних препаратів (АБП) [5]. За даними European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), у більшості європейських країн щороку збільшується кількість штамів *Escherichia coli* зі зниженою чутливістю до фторхінолонів, 3-ї генерації цефалоспоринових та аміноглікозидів [7]. Це відбувається в основному за рахунок появи штамів, що виробляють β -лактамази розширеного спектра (β -ЛРС), Amp-C β -лактамази та інші ензими. Більшість штамів, що продукують ці ферменти, також виявляють ко-резистентність до триметоприму, фторхінолонів та аміноглікозидів. Перераховані механізми резистентності, як правило, індуковані плазмідами, і, як результат, плазмід-опосередковане перенесення генів антибіотикорезистент-



О.І. Чуб

Харківська медична академія післядипломної освіти

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Чуб Ольга Ігорівна
аспірант кафедри терапії та нефрології

61176, м. Харків, вул. Корчагинців, 58
Тел. (057) 343-12-98

Стаття надійшла до редакції
22 листопада 2013 р.

ності серед бактеріальних штамів нині — головна причина зниження ефективності антибактеріальної терапії (АБТ) [6, 8].

Мета роботи — визначити вплив плазмід-індукованих механізмів резистентності на клінічну та бактеріологічну ефективність антибіотикотерапії у хворих на хронічний пієлонефрит.

Матеріали та методи

Обстежено 53 хворих із пієлонефритом: у 45 (84,9 %) діагностовано хронічну хворобу нирок (ХХН), ХП; з них 6 (13,3 %) хворих мали неускладнений перебіг, 39 (86,6 %) — ускладнений, у фазі загострення; у 8 (15 %) діагностовано гострий пієлонефрит, неускладнений. Серед обстежених було 47 (88,7 %) жінок і 6 (11,3 %) чоловіків. Вік обстежених коливався від 18 до 86 років, у середньому склав $(44,13 \pm 19,46)$ року. Серед обстежених у 29 (54,7 %) хворих на ХП діагностовано I стадію ХХН, у 13 (24,5 %) — II стадію ХХН, III стадію ХХН мав 1 (1,9 %) хворий, IV стадію — 2 (3,8 %) хворих; у 8 (15,1 %) діагностовано гострий процес. Для визначення стадії ХХН використовували класифікацію хвороб для нефрологічної практики згідно з наказом МОЗ України № 65/462 від 30.09.03 та рішенням 3-го з'їзду Української асоціації нефрологів (2009) [2]. Ступінь порушення функції нирок оцінювали шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації, який здійснювали за формулою D. Coscroft і Gault.

У діагностичному процесі використовувалися такі методи:

1. Методи оцінки стану хворого й верифікації діагнозу, що охоплюють збір анамнезу, загальний огляд, лабораторні (клінічний аналіз крові й сечі, біохімічні маркери — С-реактивний білок (СРБ), креатинін, сечовина) та інструментальні (УЗД сечової системи, екскреторна урографія) методи діагностики.
2. Методи оцінки ефективності АБТ в динаміці клінічних симптомів і лабораторних показників.
3. Методи оцінки резистентності *in vitro* — проводився посів сечі на флору й чутливість до АБП.
4. Методи дослідження плазмід-індукованих механізмів резистентності полягали в діагностиці генів TEM, SHV і CTX-M, які кодують продукцію β -ЛРС, методом полімеразної ланцюжкової реакції (ПЛР). ПЛР проводили за стандартною схемою за допомогою програмованого термоциклера «Терцик-2» фірми ДНК-технологія.

Для лікування пієлонефриту хворим проводили АБТ: 22 (41,5 %) пацієнти отримали левофлоксацин у дозі 500 мг на добу у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій, 18 (34 %) —

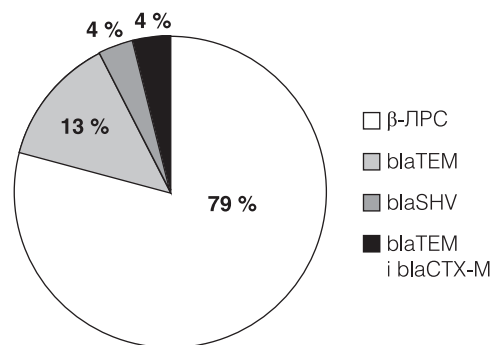


Рис. 1. Кількість плазмід-індукованих генів резистентності у хворих на ХП

цефтріаксон у дозі 2,0 г на добу у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій і 13 (24,5 %) хворих отримали комбінацію зазначених препаратів у зв'язку з відсутністю ефекту від монотерапії.

Результати та обговорення

Виявлено 13 генів резистентності, що кодують вироблення β -ЛРС, в 11 (20,8 %) хворих: 9 генів blaTEM; 2 — blaSHV; 2 — blaCTX-M, причому ген blaCTX-M визначився в комбінації з геном blaTEM (рис. 1).

Клінічну ефективність АБТ оцінювали в динаміці клінічних симптомів і лабораторних показників. При надходженні до стаціонару хворі скаржилися на підвищення температури тіла — 31 (58,5 %) особа, астеничний і больовий синдром мали 53 (100 %) та 49 (92,5 %) осіб відповідно, дизурічні явища спостерігалися у 25 (47,1 %) пацієнтів. Середня температура тіла у хворих з наявністю β -ЛРС становила $37,0^\circ\text{C}$, без генів резистентності — 38°C . У динаміці АБТ у хворих, що не мали генів резистентності, температура тіла нормалізувалася на 5-ту добу лікування (80,9 %), больовий та астеничний синдром, дизурічні явища зникли на 7-му добу лікування. Натомість у пацієнтів, у яких виявилися β -ЛРС, скарги на гіпертермію (5,2 %), больовий та астеничний синдром (9 і 10 % відповідно) зберігалися навіть при виписці (рис. 2).

Під час обстеження: у клінічному аналізі крові лейкоцитоз визначали у 14 (33,3 %) хворих, що мають β -ЛРС, і у 3 (27,3%) осіб без генів резистентності, підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) була у 7 (63,6 %) хворих, що мають β -ЛРС, і у 30 (71,4 %) пацієнтів, які не мають зазначених генів. У динаміці АБТ регрес указаних показників відбувався скоріше у хворих, що не мають генів резистентності, порівняно з основною групою. При виписці лейкоцитоз зберігався у 9,1 % хворих з β -ЛРС і в 19 % без β -ЛРС, підвищена ШОЕ спостерігалася у 54,5 %

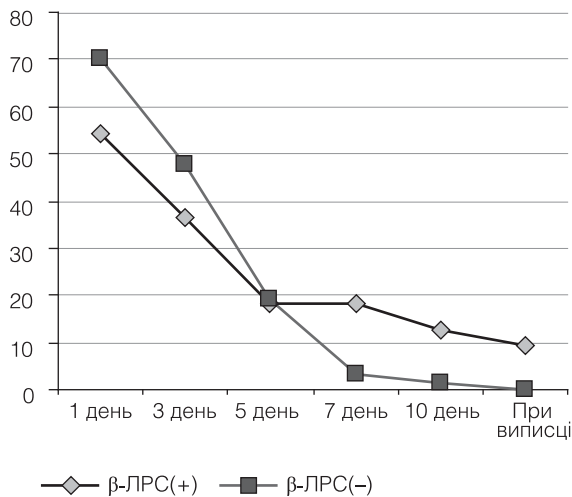


Рис. 2. Динаміка клінічних симптомів у хворих на ХП

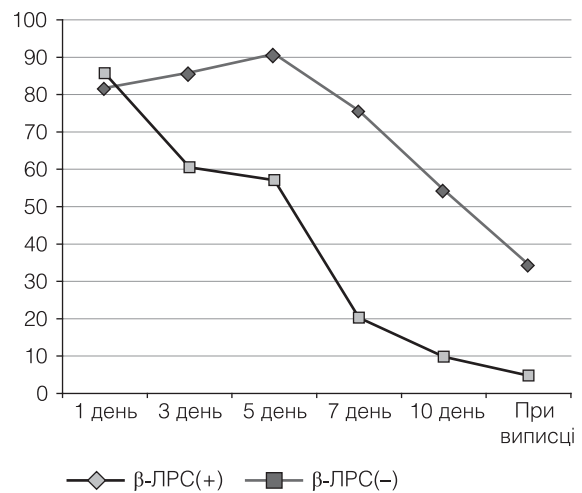


Рис. 3. Динаміка лабораторних показників у хворих на ХП

пацієнтів з β-ЛРС і у 23,8 % пацієнтів, що не мають генів резистентності.

Біохімічне дослідження крові показало, що показники азотемії були підвищеними у 14 (26,4 %) осіб. Середній рівень креатиніну у хворих з β-ЛРС становив $210,3 \pm 46,9$; сечовини — $10,4 \pm 6,2$; у пацієнтів без генів резистентності креатинін був $97,8 \pm 51,3$, сечовина — $6,2 \pm 2,9$.

Під час дослідження рівня СРБ виявили, що у 9 (16,9 %) хворих він різко підвищений ($48-96$ мг/л), у 15 (28,4 %) має середні значення ($12-24$ мг/л) і у 29 (54,7 %) осіб не перевищує фізіологічну норму (до 6 мг/л). Середній рівень СРБ у хворих з β-ЛРС становить $9,8 \pm 2,7$, у пацієнтів без генів резистентності — $24,14 \pm 6,4$.

Клінічний аналіз сечі засвідчив, що відносна щільність становила в середньому 1,013, під час дослідження сечового осаду лейкоцитурію виявлено у 45 (84,9 %) пацієнтів, гематурію — у 22 (41,5 %), протеїнурія зустрічалася у 48 (90,5 %) осіб. В 11 (20,7 %) хворих виявлені циліндри — гіалінові, зернисті й еритроцитарні. У динаміці АБТ лейкоцитурія зберігалася у 10 (90,9 %) хворих з β-ЛРС і у 24 (57,1 %) хворих без β-ЛРС. При виписці лейкоцитурія була у 6 (54,5 %) хворих, що мають β-ЛРС, і у 2 (4,8 %) пацієнтів, у котрих немає індукованих плазмідів генів стійкості (рис. 3).

Таким чином, ми спостерігаємо зниження клінічної ефективності АБТ у хворих, що мають β-ЛРС. Регрес клінічних симптомів і лабораторних показників у таких пацієнтів відбувався значно повільніше, ніж у хворих, які не мають генів резистентності. Навіть при виписці показники наявності запального процесу в організмі в групі хворих, що мають β-ЛРС, не поверталися до фізіологічної норми.

Для оцінки бактеріологічної ефективності АБТ всім хворим здійснювали бактеріологічне дослідження сечі з визначенням чутливості виділених збудників до антибіотиків. Сімейство *Enterobacteriaceae* було домінантним збудником і виявилася у 35 (66 %) хворих, грампозитивна флора (стафілококи, стрептококи) була виділена у 17 (32 %) обстежених пацієнтів. Плазмід-індуковані гени антибіотикорезистентності виділилися тільки у штамів грамнегативної флори: у 8 (42,1 %) штамів *E. coli*, які мали знижену чутливість до β-лактамічних антибіотиків та фторхінолонів; у 2 (100 %) штамів *P. mirabilis*, останні були нечутливі до амінопеніцилінів і цефалоспоринових, тоді як фторхінолони показали високу інгібувальну активність; в 1 (100 %) виділеного штаму *K. pneumoniae*, яка *in vitro* до амінопеніцилінів не була чутлива, а до цефалоспоринових та фторхінолонів мала знижену чутливість. Після лікування повна ерадикація збудника відбулася у 40 (95 %) хворих, які не мають генів резистентності, і тільки у 5 (45 %) пацієнтів, у котрих виявлені плазмідні β-ЛРС (рис. 4).

Отже, зниження клінічної і бактеріологічної ефективності АБТ у хворих на ХП пов'язане з наявністю у штамів плазмід-опосередкованих генів стійкості. У пацієнтів, які не мають індукованих плазмідів β-ЛРС, ефективність проведеної монотерапії була високою (88 %), а хворі, у яких виявилися гени стійкості, у 73 % випадків потребували продовження лікування й комбінованого призначення антибіотиків.

Виявлено чинники ризику, що сприяли колонізації сечової системи мікроорганізмами, які продукують β-ЛРС: це чоловіча стать, вік старше 65 років, тривалість захворювання більше

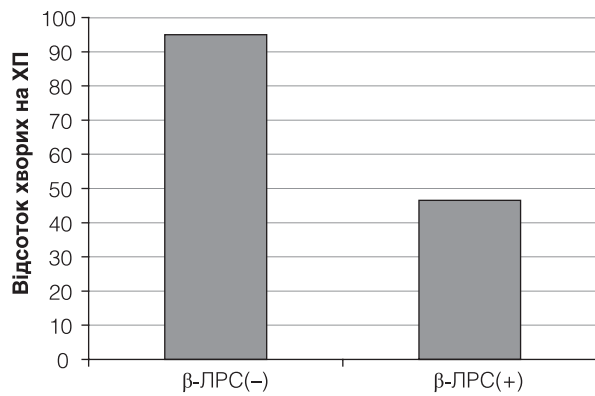


Рис. 4. Бактеріологічна ефективність терапії у хворих на ХП

10 років, порушення функції нирок, лікування в попередні 3 міс β-лактамами антибіотиками та фторхінолонами.

Список літератури

- Колесник М.О., Степанова Н.М., Лебідь Л.О. та ін. Адаптована клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок // Укр. журн. нефрології та діалізу.— 2012.— № 2 (34).— С. 53—77.
- Колесник М.О., Непомнящий В., Дудар І. та ін. Класифікація хвороб сечостатевої системи та морфологічна класифікація хвороб нирок для нефрологічної практики // Укр. журн. нефрології та діалізу.— 2010.— № 2 (26).— С3—12.
- Колесник М.О., Сайдакова Н.О., Козлюк Н.І. та ін. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні // Укр. журн. нефрології та діалізу.— 2011.— № 4 (32).— С. 3—11.
- Колесник М.О., Козлюк Н.І., Владзівська Г.С., Кулизький М.В.

Висновки

У хворих на хронічний пієлонефрит спостерігається зниження як клінічної, так і бактеріологічної ефективності антибактеріальної терапії внаслідок поширення резистентності серед уропатогенів. Збільшення кількості резистентних штамів є результатом діяльності мобільних генетичних елементів — плазмід, котрі сприяють виробленню і швидкому поширенню генів стійкості між бактеріями. У нашому дослідженні рівень виявлення плазмід-індукованих β-ЛРС типів TEM, SHV і CTX-M становить 21 %. Зниження ефективності антибактеріальної терапії може призвести до частих рецидивів захворювання, необхідності застосування новіших класів антибіотиків і, в кінцевому підсумку, розвитку і прогресуванню хронічної ниркової недостатності, яка в подальшому потребує лікування методами замісної ниркової терапії.

Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок 2010 // Державна установа «Інститут нефрології АМН України».— К., 2011.— С. 10—22.

- Колесник М.О., Руденко А.В. Спектр бактеріальної флори урогенітального тракту у хворих на хронічний пієлонефрит та її чутливість до антибіотиків // Укр. журн. нефрології та діалізу.— 2010.— № 4 (28).— С. 5—10.
- Carattoli A. Plasmids in Gram negatives: molecular typing of resistance plasmids // Int. J. Med. Microbiol.— 2011.— N 301 (8).— P. 654—658.
- Dalhoff A. Resistance surveillance studies: a multifaceted problem — the fluoroquinolone example // Infection.— 2012.— N 40(3).— P. 239—262.
- Schultsz C., Geerlings S. Plasmid-mediated resistance in Enterobacteriaceae: changing landscape and implications for therapy // Drugs.— 2012.— N 72 (1).— P. 1—16.

О.И. Чуб

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Влияние плазмид-индуцированных механизмов на клиническую и бактериологическую эффективность антибиотикотерапии у больных с хроническим пиелонефритом

Цель работы — изучить влияние плазмид-индуцированных механизмов на клиническую и бактериологическую эффективность антибиотикотерапии (АБТ) у больных с хроническим пиелонефритом (ХП).

Материалы и методы. Обследовано 53 больных пиелонефритом: у 45 (84,9 %) диагностировано хроническую болезнь почек, ХП, у 8 (15 %) — острый пиелонефрит. Кроме стандартных методов обследования, всем пациентам проводилась диагностика плазмид-индуцированных генов резистентности методом полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение. Выделено 13 генов резистентности, кодирующих выработку β-лактамаз расширенного спектра действия (β-ЛРС), у 11 (20,8 %) больных: 9 (63,6 %) генов blaTEM, 2 (18,1 %) — blaSHV; 2 (18,1 %) — blaCTX-M, причем ген blaCTX-M определился в комбинации с геном blaTEM.

Выводы. У больных с ХП наблюдается снижение эффективности АБТ, что взаимосвязано с наличием плазмид-индуцированных генов резистентности: у 88 % пациентов, не имеющих β-ЛРС, высокоэффективной была моно-АБТ, тогда как больные, у которых выявились β-ЛРС, в 73 % случаев нуждались в продлении лечения и комбинированном назначении антибиотиков.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, антибиотики, эффективность, резистентность, плазмиды.

O.I. Chub

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The effects of plasmid-mediated mechanisms on clinical and bacteriological efficacy of antibiotic therapy in patients with chronic pyelonephritis

Objective. To study the influence of plasmid-mediated mechanisms on clinical and bacteriological efficacy of antibiotic therapy (ABT) in patients with chronic pyelonephritis (CP).

Materials and methods. The investigation involved 53 patients with pyelonephritis: 45 (84.9 %) had chronic kidney disease (CKD), CP, and 8 (15 %) suffered from acute pyelonephritis. Besides standard methods of examination, all patients were tested for presence of plasmid-mediated resistance genes by polymerase chain reaction.

Results and discussion. In 11(20.8 %) patients, 13 genes coding the expression of expanded spectrum β -lactamases (ES β -Ls) have been isolated: 9 (63.6 %) genes blaTEM, 2 (18.1 %) blaSHV genes; 2 (18,1 %) blaCTX-M genes, whereas the blaCTX-M gene was detected in combination with the gene blaTEM.

Conclusions. In patients with CP, the decrease of ABT effectiveness was observed, that well correlated with the presence of plasmid-induced resistance genes: for 88 % of patients without ES β -Ls mono antibiotic therapy was highly effective, whereas patients with the recalled ES β -Ls, in 73 % of cases needed to extend the treatment and the combined use of antibiotics.

Key words: chronic pyelonephritis, antibiotics, efficacy, resistance, plasmids.