

© Безрук В.В., Бліндер О.В., Безрук Т.О., Бліндер О.О., Дейнека С.Є., 2015

УДК616.61-022.7-036.1-08:615.33.015.8

В.В.БЕЗРУК¹, О.В.БЛІНДЕР², Т.О.БЕЗРУК¹, О.О.БЛІНДЕР², С.Є.ДЕЙНЕКА¹
АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОСНОВНИХ ГРУП ЗБУДНИКІВ
ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ**V.V.BEZRUK¹, O.V.BLINDER², T.O.BEZRUK¹, O.O.BLINDER², S.E.DEYNEKA¹****ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN PATHOGENS CAUSING URINARY TRACT INFECTIONS**Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці¹Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», відділ медико-екологічних проблем, м. Чернівці²*Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)¹**State enterprise «Scientific center of the preventive toxicology, food and chemical safety named after academic L.I. Medved, Ministry of Health of Ukraine», Department of the medico-ecological problems (Chernivtsi)²***Ключові слова:** інфекція сечової системи, антибіотикорезистентність.**Key words:** infection of the urinary system, antibiotic resistance.**Резюме.** В Україні помічається збільшення кількості пацієнтів з інфекцією мочевиводящої системи.*Цель.* Установити спектр чутливості до антибіотиків основних груп збудників інфекцій мочової системи у населення г.Черновці та Черновицької області.*Матеріали та методи.* На протязі 2009 - 2013 років проведено бактеріологічне дослідження 2828 образців мочі пацієнтів лікувальних закладів г.Черновці та Черновицької області з метою верифікації діагнозу інфекція мочової системи (ИМС).*Результати та обговорення.* Всього виділено 801 штамм бактерій та грибів в етіологічно значимих кількостях. Изучена чутливість виділених штамів до 24 антибіотиків. Установлено залежність антибіотикорезистентності основної групи збудників ИМС – ентеробактерій (виключаючи протей) від віку та статі пацієнтів. Штамми бактерій, що належать до основних груп збудників ИМС (ентеробактерії, псевдомонади) високочутливі до карбапенемів та аміноглікозидів. Зберігається відносно висока чутливість до цефалоспоринов 3-4 поколінь (в більшій мірі у штамів, виділених від пацієнтів жіночої статі), фторхінолонів.*Висновки.* Застосування пеніцилінів, цефалоспоринов 1-2 поколінь, тетрациклінів, а також канамицину та левомицетину без бактеріологічного аналізу мочі та визначення антибіотикочутливості не цілеспрямовано.**Summary.** There is an increase of the number of patients with urinary tract infections in Ukraine.*The objective.* To determine the spectrum of susceptibility to the antibiotics of major groups of pathogens of the urinary tract infections among the population of Chernivtsi region.*Materials and methods.* In order to conduct an accurate bacteriological study 2828 urine samples of patients of medical institutions in Chernivtsi region were examined during 2009 - 2013 aiming at verification of the diagnosis «urinary tract infections» (UTI).*Results and discussion.* The total amount of 801 strains of bacteria and fungi was extracted in etiologically significant quantities. The susceptibility of the extracted strains was identified concerning 24 antibiotics. It was revealed that the susceptibility to antibiotics of the main group of pathogens of the urinary tract infections (except genus *Proteus*) depended on the age and sex of patients. Strains of bacteria that belong to major groups of pathogens of the urinary tract infections (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*) are highly sensitive to carbapenems and aminoglycosides. The susceptibility to cephalosporins of the 3rd - 4th generations (to a greater extent in strains extracted from female patients), fluoroquinolones remains relatively high.*Conclusion.* The use of penicillins, cephalosporins of the first and second generations, tetracyclines, kanamycin and chloramphenicol without bacteriological urine analysis and determination of susceptibility to antibiotics is inappropriate.ВСТУП. Інфекції сечової системи (ИСС) – мікро-
бно-запальне ураження органів сечових шляхів без

уточнення топічного рівня ураження. [3, 4]. Ця група гетерогенних захворювань займає одне з чільних місць серед інфекційної патології у дітей та дорослих на всіх рівнях надання медичної допомоги [7, 8].

Стосовно етіології ИСС серед фахівців є одностайною думка щодо провідної ролі родини *Enterobacteriaceae*. Серед останніх найчастіше виділяється *E.coli* - в 70-95 % випадків неускладнених ИСС. У переважній більшості випадків неускладне-**Безрук Володимир Володимирович**
vladimirbezruk@yandex.ru

них ІСС збудником є один мікроорганізм; при нозокоміальних ІСС спектр збудників більш широкий і включає як грамнегативні так і грампозитивні бактерії. Звертає на себе увагу той факт, що етіологічна структура збудників ІСС може відрізнятися в різних географічних регіонах [5, 9, 10].

Впродовж останніх років спостерігається зростання антибіотикорезистентності до штамів родини *Enterobacteriaceae*, які є одними із провідних збудників нозокоміальних інфекцій [1, 5].

На сучасному етапі застосування антибактеріальної терапії даних щодо домінуючого збудника при певній нозології вже недостатньо. Обов'язковою складовою раціональної антибактеріальної терапії є врахування можливої зміни чутливості збудника (збудників) з часом. Доведено, якщо 10–20% виділених штамів в популяції резистентні до певного антибіотику, то емпіричне призначення його для лікування ІСС є неефективним [6].

Резистентність до препаратів антимікробної дії, зокрема антибіотиків, яка негативно впливає на результат лікування хворих різних нозологій, є актуальною проблемою для світової медичної спільноти. На сьогоднішній день спостерігається пряма кореляція між використанням антибіотиків і розвитком резистентності до них. Етіологічна структура, чутливість збудників до протимікробних препаратів залежно від тактики їх застосування у світі різняться, що свідчить про необхідність вивчення регіональних даних антибіотикорезистентності [2, 7, 8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: визначити чутливість основних збудників інфекцій сечової системи у хворих Чернівецької області до антибактеріальних лікарських засобів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Впродовж 2009–2013 років під спостереженням знаходилося 2432 хворих на ІСС дитячого віку (0–18 р. включно), з них 793 (32,61%) хлопчиків та 1639 (67,39%) дівчат. Дорослих пацієнтів (всіх вікових груп) було 396, з них 81 (20,45%) чоловіки та 315 (79,55%) жінки.

З метою визначення спектру чутливості збудників ІСС до антибактеріальних лікарських засобів проведено бактеріологічне дослідження 2828 зразків сечі пацієнтів лікувальних закладів Чернівецької області. Бактеріологічні дослідження проводилися на базі сектору мікробіологічних досліджень відділу медико-екологічних проблем інституту екології і токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Чернівці (Ліцензія АВ № 567097, видана 03.11.2010 р.; Дозвіл на роботу з біологічними патогенними агентами (БПА) III–IV груп патогенності № 1666/09, видане 02.07.2010 р. та чинне до 02.07.2015 р.). Всього виділено 801 штам бактерій та грибів в етіологічно значимих кількостях. У переважному числі випадків, з одного зразка сечі виділяли тільки один етіологічно значимий штам.

Родову та видову ідентифікацію виділених штамів проводили загальноприйнятими в клініч-

ній мікробіології методами [1]. До етіологічно значимих відносили штами, кількість яких в 1 мл сечі перевищувала, або була близькою до 1×10^3 колонієутворюючих одиниць (КУО) у випадку виділення ентеробактерій [5]. При виділенні псевдомонад, золотистого стафілококу, дріжджеподібних грибів їх відносили до етіологічно значимих, якщо їх кількість складала щонайменше 1×10^2 КУО в 1 мл.

Етіологічний спектр збудників ІСС виявлений у обстежених хворих включав в себе штами родини *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *C.freundii*, *P.mirabilis*, *P.rettgeri*), псевдомонади (*P.aeruginosa*), стафілококи (*S.aureus*, *S.epidermidis*), ентерококи (*E.faecalis*), стрептококи (*S.pyogenes*), дріжджеподібні гриби (*C.albicans*). Впродовж п'ятирічного дослідження всього один раз був виділений штам *Gardnerella spp.*

На основі таксономічної близькості всі штами, які були виділені в етіологічно значимих кількостях, були розділені на групи: I гр. – ентеробактерії, за винятком протею (виділено 545 штамів, з них *C.freundii* – 5 штамів, *K.pneumoniae* – 2 штами, решта – *E.coli*); II гр. – протей (112 штамів); III гр. – псевдомонади (58 штамів); IV гр. – грам-позитивні коки (46 штамів); V гр. – дріжджеподібні гриби (39 штамів).

Четверта група (грам-позитивні коки) є найбільш різномірною, так як включала в себе стафілококи, стрептококи і ентерококи. Це пов'язано з тим, що штами, які до неї включені, виділялись у надто малому числі випадків, що не дозволило провести аналіз по окремих родах.

Антибіотикочутливість штамів бактерій визначали диско-дифузійним методом згідно МВ 9.9.5-143-207 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»; набір дисків включав 24 антибактеріальних препарати (ампіцилін, карбеніцилін, амоксицилін, імпінем, цефалексин, цефазолін, цефроксим, цефотаксим, цефтазидім, цефоперазон, цефтриаксон, цефепін, цефокситін, гентаміцин, амікацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, пefлоксацин, левофлоксацин, тетрациклін, доксициклін, канаміцин, левоміцетин, фосфоміцин). Слід зазначити, що жоден з виділених штамів не був протестований повним набором антибактеріальних препаратів.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за загальноприйнятими у медицині методами. Статистичний аналіз проводили у програмах SPSS for Windows 8.0.0 (SPSS Inc., 1989–1997) та STATISTICA for Windows 5.1 (© StatSoft Inc., 1984–1996). Для оцінки достовірності різниці отриманих середніх значень використаний спосіб кутової трансформації (ϕ – перетворення Фішера). Обчисленням за цим методом t-критерієм, враховуючи кількість ступенів свободи для кожного випадку: $k=(n_1 + n_2) - 2$, визначалось значення P (імовірність похибки). За вірогідну приймали різницю при $p < 0,05$ [11].

У таблиці 1 наведено розподіл перших трьох досліджених груп збудників інфекції сечової системи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Дані щодо антибіотикорезистентності штамів ентеробактерій (за виключенням протей), які виділені у

пацієнтів дитячого віку (0-18 р.), наведені у рисунку 1 та таблиці 2.

Таблиця 1

Видовий розподіл виділених збудників інфекції сечової системи серед обстежених пацієнтів

Група збудників	Вікова група пацієнтів	Кількість виділених штамів від пацієнтів, n	
		чоловіча стать	жіноча стать
Ентеробактерії (за виключенням протей)	діти (0-18 р.)	104	342
	дорослі	10	89
Протей	діти (0-18 р.)	45	56
	дорослі	2	9
Псевдомонади	діти (0-18 р.)	15	30
	дорослі	6	7
Всього		182	533

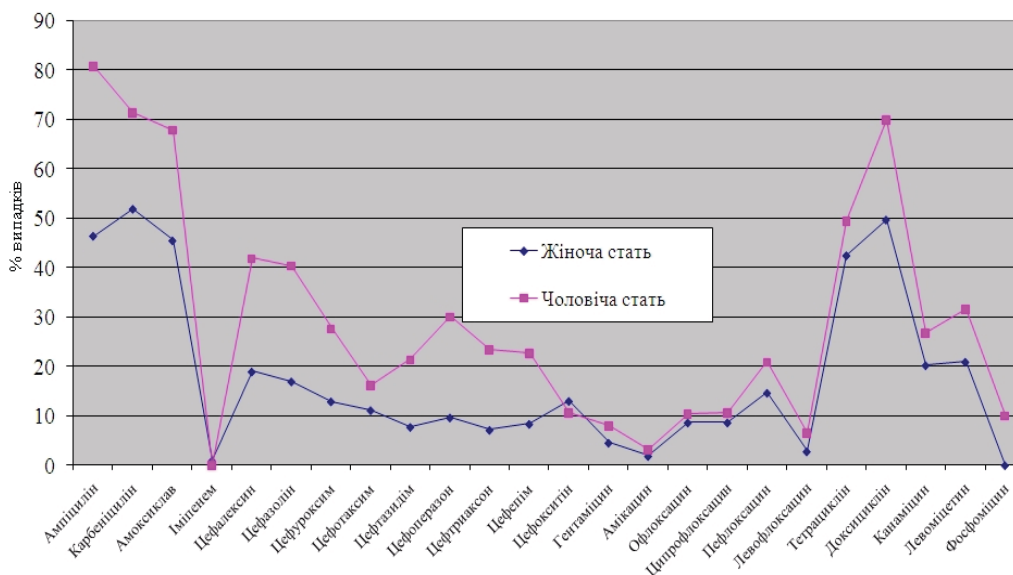


Рис. 1. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протей), які були виділені у пацієнтів дитячого віку (0-18 р.).

Таблиця 2

Резистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протей), які були виділені з сечі пацієнтів дитячого віку (0-18 р.)

Антибіотик	Резистентні штами				Імовірність похибки (P)
	чоловіча стать		жіноча стать		
	%	n	%	n	
Ампіцилін	29,8	31/104	31,6	108/342	< 0,01
Карбеніцилін	70,2	73/104	67,3	230/342	< 0,01
Амоксиклав	29,8	31/104	31,6	108/342	< 0,05
Іміпенем	29,8	31/104	31,6	108/342	> 0,05
Цефалексин	64,4	67/104	63,4	217/342	< 0,01
Цефазолін	64,4	67/104	40,1	213/342	< 0,001
Цефуруксим	27,9	29/104	29,5	101/342	> 0,05
Цефотаксим	29,8	31/104	31,6	108/342	> 0,05
Цефтазидім	99,0	103/104	98,5	337/342	< 0,001
Цефоперазон	67,3	70/104	63,7	218/342	< 0,001
Цефтриаксон	99,0	103/104	98,5	337/342	< 0,001

Для низки антибіотиків ця різниця була статистично вірогідною: амоксилав ($k=131, p<0,05$); цефуроксим ($k=122, p<0,05$); офлоксацин ($k=401, p<0,01$); ципрофлоксацин ($k=420, p<0,01$).

Оскільки у обстежених пацієнтів обох статей дорослого населення виділено всього 11 штамів

протею, статистична обробка і аналіз проведені тільки для штамів, які виділені у дітей.

Антибіотикочутливість бактерій роду протеї мала певні особливості (рис. 3 і 4).

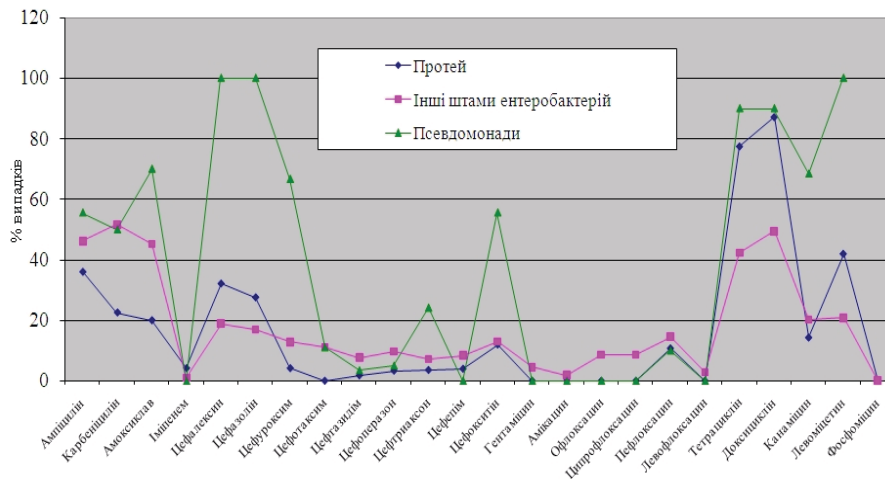


Рис. 3. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею), штамів протею та псевдомонад, які були виділені у обстежених дітей жіночої статі (0-18 років).

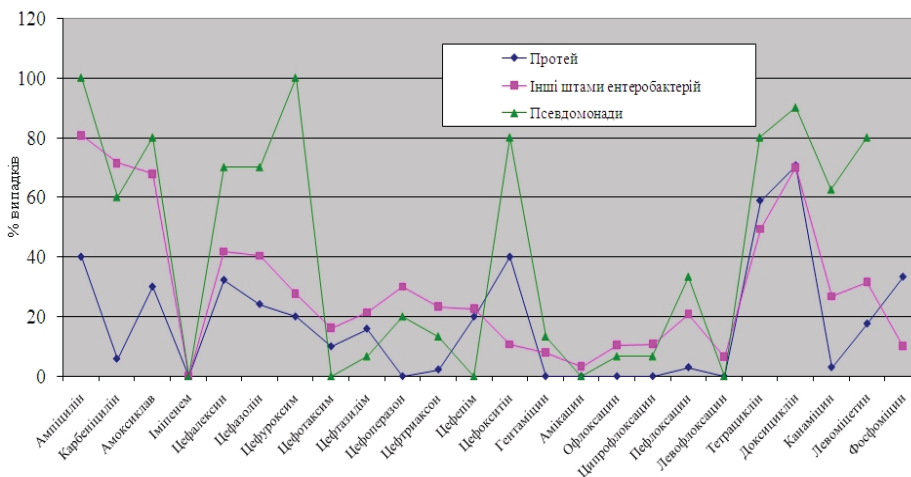


Рис. 4. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею), штамів протею та псевдомонад, які були виділені у обстежених дітей чоловічої статі (0-18 років).

Серед штамів, виділених у хворих чоловічої статі встановлено статистично значущу різницю чутливості між протеями та іншими ентеробактеріями для: карбеніциліну ($k=105, p<0,001$); цефоперазону ($k=100, p<0,001$); цефтриаксону ($k=145, p<0,001$); офлоксацину ($k=134, p<0,05$); ципрофлоксацину ($k=145, p<0,05$); пефлоксацину ($k=103, p<0,05$); канаміцину ($k=102, p<0,01$).

У сечі жінок визначено достовірно нижчий відсоток резистентних штамів протею у порівнянні з іншими ентеробактеріями до: карбеніциліну ($k=259, p<0,05$); амоксилаву ($k=131, p<0,05$); офлоксацину ($k=378, p<0,01$); ципрофлоксацину ($k=390, p<0,01$). Слід зауважити, що відсоток резистентних до левоміцетину штамів протею був достовірно вище ніж усіх інших ентеробактерій ($k=259, p<0,05$).

Найвищий відсоток резистентних до тетрациклінів штамів протею виявлено в усіх обстежених дітей, проте у дівчат їх кількість майже у двічі перевищувала відповідні цифри для штамів решти ентеробактерій ($k=258, p<0,001$). Досить високий відсоток резистентних штамів протею виявлений у відношенні до пеніцилінів та цефалоспоринів першого покоління; відсоток резистентних штамів протею до останніх виявились навіть вищими, ніж для інших штамів ентеробактерій (див. рис. 3).

До цефокситину виявлено особливо високу резистентність серед штамів протею, виділених у сечі хлопчиків (див. рис. 4), проте слід відмітити, що у даному випадку було протестовано всього 5 штамів. Незначне число виділених штамів не дозволяло зробити обґрунтованих висновків, але тенденція до збільшення резистентних штамів до цефоксити-

ну відмічена і серед штамів дівчаток (див. рис. 3). Висока резистентність виявлена також до канаміцину та левоміцетину.

Протеї виявились найбільш чутливими до імпіпенему, цефалоспоринів II-IV генерацій, аміноглікозидів та фторхінолонів. Висока чутливість до цефалоспоринів і фторхінолонів відрізняє цю групу збудників від інших штамів ентеробактерій (переважно – кишкової палички). Щодо фосфоміцину, то було протестовано всього по 3 штами, які виділені від пацієнтів обох статей, то обгрун-

тованих висновків зробити не виявлялося можливим.

Резистентність штамів протею для цефтазидіму була статистично меншою у дівчат ($k=98$, $p<0,05$). Щодо інших цефалоспоринів (цефуроксиму, цефтазидіму та цефоперазону).

«Криві», що відображають відсоток резистентних штамів псевдомонад, які виділені з сечі пацієнтів обох статей дитячого віку, майже накладаються одна на одну (рис. 5). У кожному з випадків «розходження кривих» різниця була статистично не вірогідна.

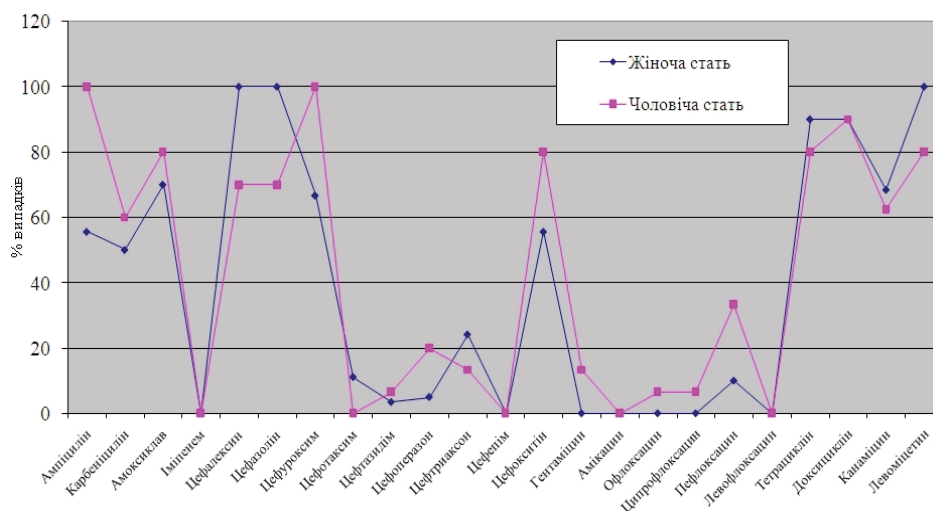


Рис. 5. Антибіотикорезистентність штамів псевдомонад, які були виділені у обстежених дітей (0-18 років).

У порівнянні зі штамми ентеробактерій та протею псевдомонади виявились резистентними до цілої низки груп антибіотиків (див. рис. 3 та 4), зокрема до пеніцилінів, цефалоспоринів I-III генерацій, цефокситину, тетрациклінів, канаміцину та левоміцетину. Низький відсоток резистентних штамів псевдомонад виявлено по відношенню до імпіпенему, окремих представників цефалоспоринів III-IV поколінь, аміноглікозидів, фторхінолонів.

За результатами нашого дослідження та враховуючи доведене твердження щодо неефективності застосування антибіотику для емпіричної терапії ІСС у разі його резистентності у регіоні понад 10-20% [7], стає очевидним, що у хворих на ІСС Чернівецької області не доцільним є застосування пеніцилінів, цефалоспоринів I-II генерацій, тетрациклінів, канаміцину та левоміцетину без бактеріологічного дослідження сечі.

Штами бактерій, виділені від обстежених, належать до основних груп збудників ІСС та виявляють різну чутливість до антибактеріальних засобів [5, 9, 10]. Усі виділені штами трьох основних груп збудників під час нашого дослідження виявили високу чутливість до імпіпенему (майже 100% виділених збудників) та аміноглікозидів.

Штами протеїв, псевдомонад та інші штами ентеробактерій – є чутливими до цефалоспоринів III-IV поколінь; виняток – висока резистентність до цих препаратів серед штамів кишкової палич-

ки, які були виділені у обстежених хворих дитячого віку чоловічої статі та дорослих пацієнтів (старше 18 р.) жіночої статі. До фторхінолонів (окрім пефлоксацину) високочутливі штами усіх груп збудників, за винятком штамів кишкової палички, які були виділені у дорослих пацієнтів (старше 18 р.) жіночої статі.

ВИСНОВКИ:

1. Антибіотикорезистентність збудників ІСС має чітку залежність від видової та групової приналежності штамів патогенів.
2. У чоловіків штами *Enterobacteriaceae* (за винятком протею) є більш резистентними практично до усіх використаних у роботі антибіотиків.
3. Виділені збудники ІСС виявляють високу чутливість до карбапенемів, аміноглікозидів; зберігається порівняно висока чутливість до цефалоспоринів III-IV генерацій (за винятком штамів кишкової палички, які виділені у пацієнтів чоловічої статі усіх вікових груп та пацієнтів жіночої статі дорослого населення Чернівецької області).
4. Підтверджено високу чутливість збудників ІСС до фторхінолонів, за винятком штамів кишкової палички, які виділені у жінок Чернівецької області.
5. Застосування у нефрологічній практиці пеніцилінів, цефалоспоринів I-II генерацій, те-

трациклінів та канаміцину левоміцетину без обов'язкового бактеріологічного дослідження сечі та антибіотикограми є не доцільним.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Enterobacter spp.* в хірургічних стаціонарах України в 2010 році / В. В. Лазоришенець [та ін.] // Ліки України. – 2011. – Т.5, №1. – С. 34-38.
2. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Всемирная Организация Здравоохранения, 2001. [Електронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf. (29.01.15). – Назва з екрану.
3. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.uazakon.com/documents/date_3e/pg_gnwfsc.htm. (29.01.15). – Назва з екрану.
4. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія». Наказ МОЗ України №593 від 12.12.2004 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041212_593.html. (29.01.15). – Назва з екрану.
5. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) / И. С. Палагин [и соавт.] // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2012. – Т.14, №4. – С. 280-302.
6. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women / J. W. Warren [et al.]. // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 4, №29. – P. 745758.
7. Guidelines on Paediatric Urology // S. Tekgul, H. Riedmiller, H. S. Dogan, E. Gerharz, P. Hobeke, R. Kocvara, R. Nijman, Chr. Radmayr, R. Stein: European Society for Paediatric Urology / European Association of Urology 2012. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.uroweb.org/gls/pdf/21_Paediatric_Urology.pdf. (29.01.15). – Назва з екрану.
8. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (chairman), T. E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Cek, K.G. Naber, R. S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, V. Wullt: European Association of Urology 2013. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf. (29.01.15). – Назва з екрану.
9. Hooton T.M. Uncomplicated urinary tract infection / T. M. Hooton // New Engl. J. Med. – 2012. – № 366. – P. 10281037.
10. Nicole L. Epidemiology of urinary tract infections / L. Nicole // Infect. Med. – 2001. – №18. – P. 153162.
11. Rosner B. Fundamentals of biostatistics, 6-th ed. / B. Rosner. – Belmont: Duxbury Press, 2003. – 682 p.

Надійшла до редакції 24.04.2015

Прийнята до друку 23.10.2015