

© Колесник М.О., Степанова Н.М., Кругліков В.Т., А. В. Руденко, 2016

УДК: 616.61/63-022.7-085-035.015

М.О. КОЛЕСНИК, Н.М. СТЕПАНОВА, В.Т. КРУГЛІКОВ, А. В. РУДЕНКО

ЕТИОЛОГІЧНИЙ СПЕКТР ТА ДЕСЯТИРІЧНИЙ ПАТЕРН АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ
РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ НЕУСКЛАДНЕНОЇ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ
(2005-2015 РОКИ)

M. KOLESNYK, N. STEPANOVA, V. KRUGLIKOV, A. RUDENKO

THE ETIOLOGICAL SPECTRUM AND ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERN OF BACTERIA CAUSING
UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS: A TEN-YEAR SURVEILLANCE STUDY (2005-2015)

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: неускладнена інфекція сечової системи, етіологічний спектр, чутливість та резистентність уропатогенів до антибактеріальних лікарських засобів.

Key words: uncomplicated urinary tract infection, the etiological spectrum of uropathogens, antimicrobial susceptibility and resistance.

Резюме. Актуальність та мета. Знання регіональної бактеріальної резистентності є основою адекватного емпіричного призначення антибактеріальної терапії. Метою роботи було визначити спектр збудників хронічної неускладненої інфекції сечової системи (ИСС) та динаміку бактеріальної резистентності протягом останніх 10 років.

Матеріал та методи. Проведено ретроспективний аналіз етіологічного спектру та антибактеріальної резистентності уропатогенів, ідентифікованих з сечі жінок з хронічною неускладненою ИСС, які мешкають у Київському регіоні, у період з 2005 по 2015 роки; дослідження одного центру.

Результати. З 380 позитивних зразків сечі, включених у дослідження, у 193/380 (51 %) було виділено *E. coli*. Незважаючи на те, що кишкова паличка залишається найбільш поширеним уропатогеном ми спостерігали збільшення частки *Enterococcus spp.* - 82/380 (21,6%). Ампіцилін і триметоприм (ко-тримоксазол) були найменш активні проти штамів *E. coli*, їх резистентність становила 75% і 70%, відповідно. Протягом 10-річного періоду спостерігалось достовірне підвищення резистентності штамів *E. coli* до триметоприму, фторхінолонів II і III поколінь, пеніцилінів та карбапенемів. Похідні нітрофурану залишаються адекватним вибором для емпіричного лікування неускладнених ИСС у жінок з середньою 10-річною резистентністю 8,3%. Було продемонстровано, що рецидивуючий перебіг ИСС є незалежним фактором ризику бактеріальної мультирезистентності

Висновки. За останні 10 років достовірно збільшився відсоток фторхінолонової резистентності штамів *E. coli*. Крім того, спостерігається тенденція бактеріальної мультирезистентності. Фторхінолони не повинні використовуватися для емпіричного лікування неускладнених ИСС у хворих Київщині. З цією метою слід використовувати похідні нітрофуранів (*furazidin K*), у разі необхідності парентерального введення антибіотиків –цефалоспорино IV генерації. Для мінімізації формування антибактеріальної резистентності необхідно кожні 5 років аналізувати регіональний спектр збудників ИСС та чутливість до антибактеріальних лікарських засобів з наступним внесенням змін до клінічних настанов та локальних протоколів лікування хворих на ИСС.

Summary. Background and objective. Knowledge of local antimicrobial resistance pattern is very important for evidence-based empirical antibiotic prescribing. The main objective of the present study was to evaluate the prevalence and the antimicrobial resistance pattern of the main bacteria responsible for uncomplicated urinary tract infection (UTI) in Kyiv region (Ukraine), throughout a ten year period, in order to establish an appropriate empirical therapy.

Materials and methods. A retrospective analysis of the etiological spectrum and antimicrobial resistance of uropathogens in urine samples isolated over the 10-year period, 2005 to 2015, in a single center was performed.

Results. In total 380 positive urine samples processed at our laboratory of which 193/380 (51 %) had *E. coli* as the infecting organism. Although *E. coli* was, as usual, the most common pathogen implicated in UTI, it were observed increasing the share of *Enterococcus spp.* - 82/380 (21.6%). Ampicillin and trimethoprim were the least-active agents against *E. coli* with resistance rates of 75% and 70%, respectively. Significant trends of increasing resistance over the 10-year period were identified for trimethoprim, fluoroquinolones II and III generations, penicillins, and carbapenems. Nitrofurantoin remains a reasonable empirical antibiotic choice in this community with a 10-year resistance rate of 8.3 %. Was determined that recurrent UTI is an independent risk factor for bacterial multidrug-resistance.

Conclusions. Over the last 10 years, the proportions of fluoroquinolones resistant *E. coli* and multidrug-resistant bacteria have significantly increased. The fluoroquinolones shall not be used in the empirical treatment of uncomplicated

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

UTI in Kyiv region patients. For the empirical treatment of uncomplicated UTI in women should be used nitrofurantoin (furazdyn K). If required of parenteral administration of antibiotics should be used cephalosporins IV generation. This data will enable evidence-based empirical prescribing which will ensure more effective treatment and lessen the emergence of resistant uropathogens in the community.

ВСТУП. Інфекції сечової системи (ІСС) загалом та пієлонефрит (ПН), зокрема, є глобальною соціально-економічною проблемою охорони здоров'я [13, 22, 26]. За даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) в Україні ПН посідає перше місце (67,3%) серед причин ХХН за 2014 рік [1]. Загалом, протягом однієї доби у світі реєструється більше 1,5 мільйонів пацієнтів, які звертаються до лікарів з приводу ІСС; у Сполучених Штатах Америки понад 7 мільйонів відвідувань лікаря у рік [13]. Близько 70% жінок репродуктивного віку принаймні хоч раз у житті переносять епізод дизурії, спричинений ІСС, а у 30%-40% з них щорічно спостерігаються 1-3 рецидиви захворювання [13, 22].

Нозологічний спектр резистентних до антибіотиків ІСС варіює від неускладненого циститу до уросепсису та від уретриту до медикаментозно-резистентного туберкульозу сечової системи [13, 27]. Приблизно 15% з усіх призначень антибактеріальних лікарських засобів у світі стосується хворих на ІСС [13, 27]. Разом з тим, невиправдане та неадекватне антибактеріальне лікування є основною причиною бактеріальної резистентності не тільки на індивідуальному, але й на популяційному рівнях, що призводить до глобального зростання резистентних штамів бактерій у різних країнах світу [10, 12, 15, 23, 24, 27]. Особливе занепокоєння викликає підвищення резистентності до антибіотиків широкого спектру дії, зокрема фторхінолонів, цефалоспоринів та, навіть, карбапенемів [7, 9]. Бактеріальна резистентність знижує ефективність лікування, збільшує тривалість госпіталізації та смертність [9, 13, 15, 27]. Так, за даними всесвітнього альянсу проти резистентності до антибіотиків (WAAAR), як мінімум 25 000 пацієнтів у Європі та 23 000 пацієнтів у США щорічно умирають від інфекцій, спричинених резистентними штамми бактерій [28].

Отже, в умовах обмеженої наявності нових антимікробних лікарських засобів резерву, резистентність до антибіотиків є однією з ключових проблем лікування інфекцій [12-14, 21, 24]. Рациональне використання антибіотиків, з урахуванням регіональних особливостей чутливості мікроорганізмів, є основою мінімізації розвитку бактеріальної резистентності [8, 15]. У зв'язку з цим, знання щодо особливості змін бактеріальної резистентності збудників хронічної неускладненої ІСС у конкретному регіоні може допомогти лікарям у виборі відповідного емпіричного лікування.

МЕТА роботи: визначити спектр збудників хронічної неускладненої ІСС та динаміку бактеріальної резистентності протягом останніх 10 років.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Дослідження включало ретроспективний аналіз результатів мікробіологічного дослідження сечі 380 хворих на неускладнену ІСС, які перебували на амбулаторному лікуванні у ДУ «Інститут нефрології НАМН України» з 2005 по 2015 роки. Усі пацієнти були жіночої статі, віком від 18 до 55 років (у середньому $28,7 \pm 9,4$ років). Тривалість захворювання становила від 1 до 29 років (у середньому $7,2 \pm 7,7$ роки). Усі обстежені жінки були мешканками міста Києва та Київської області.

За топічним діагнозом хворі розподілялись наступним чином: у 350 діагностовано хронічну хворобу нирок I-II стадій: неускладнений пієлонефрит, у 30 – хронічний неускладнений цистит. 265 (70%) пацієнток мали рецидивуючий перебіг ІСС, який визначали за наявності 3 та більше рецидивів захворювання протягом року. Середня кількість рецидивів склала $6,0 \pm 2,9$ / рік.

Усі дані були зібрані з медичної документації включених у дослідження хворих. Аналізували результати культурального дослідження зразків сечі, зібраних на фоні наявності клінічних ознак загострення ІСС (підвищення температури тіла, відчуття болю та важкості у крестово-поясному куті, дизурія та інші). ІСС у жінок постменопаузального віку або з наявністю супутніх захворювань та/або анатомічних чи функціональних порушень визначали як ускладнений та вважали критерієм виключення з дослідження.

Мікробіологічні дослідження виконувались у лабораторії мікробіології ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Кількісне визначення бактерій проводили шляхом посіву матеріалу на тверді поживні середовища – агарі: кров'яний, поживний, жовточно-сольовий, Левіна. Визначали показник мікробного числа кожного з видів бактерій та виділяли чисті культури. Ідентифікацію виявлених бактерій за їх морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями проводили за Bergey's [2]. В роботі використовували поживні середовища фірми «Hi Media» (Індія).

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програм «Statistica 10,0 for Windows» та «MedCalc». Відмінності частот у групах оцінювали за допомогою критерію Хі-квадрат (χ^2) за Пірсоном [3].

Відношення шансів розвитку мультирезистентності у хворих з рецидивуючим перебігом ІСС до шансів у пацієнток зі спорадичним перебігом ІСС розраховували за допомогою таблиці

зв'язаності 2x2. Крім того визначали довірчий інтервал (ДІ) для всіх досліджуваних показників [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Аналіз мікробного спектру сечі продемонстрував домінування ентеробактерій 228/380 (60%), основну частку яких складала *E.coli* – 193/380 (51%); *Proteus spp.* ідентифіковано у 19/380 (5%) пацієнток, *K. pneumoniae* – у 16/380 (4,2%) хворих.

Другими за частотою виділення були штами *Enterococcus spp.* – 82/380 (21,6%), серед яких *E. faecalis* ідентифіковано у 66/82 (80,5%) жінок, *E. faecium* – у 16/82 (19,5%) хворих.

Серед решти грампозитивної флори переважали представники стафілококів 47/380 (12,4%): *S. epidermidis* – 16/380 (4,2%), *S. saprophyticus* 14/380 (3,7%), *S. haemolyticus* 12/380 (3,2%), та *S. aureus* 5/380 (1,3%). *Streptococcus spp.* виділено із 14/380 (3,7%) зразків сечі.

Більшість мікроорганізмів було виділено у монокультури 304/380 (80%), 76/380 (20%) – у мікробних асоціаціях. Графічний розподіл виявлених збудників подано на рисунку 1.

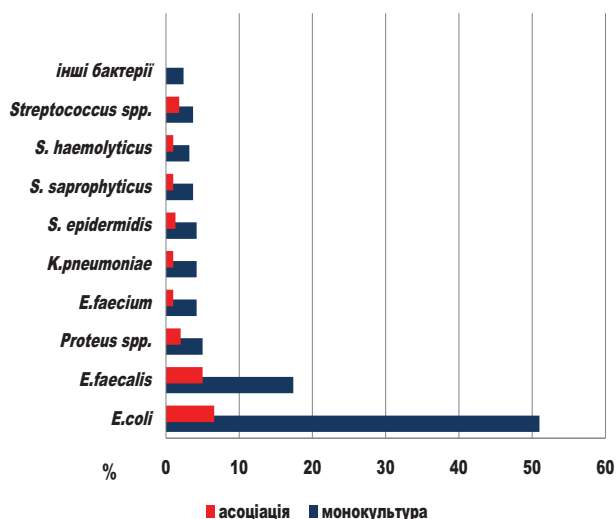


Рис. 1. Спектр бактеріальної флори, виділеної із сечі хворих на хронічну неускладнену ІСС.

Слід зазначити, що частота ідентифікації *E.coli* та *E. faecalis* не залежала від топічного діагнозу

ІСС, але мала достовірні відмінності за частотою рецидивування захворювання. Так, *E.coli* виділено у 179/350 (51%) жінок з ПН та у 14/30 (46,6%) хворих на цистит ($\chi^2=0,14$; $p=0,73$). *Enterococcus spp.* діагностовано у 74/350 (21%) пацієнток з ПН та у 8/30 (27%) жінок з циститом ($\chi^2=0,17$; $p=0,68$).

За спорадичного перебігу ІСС (1-2 рази на рік) достовірно частіше ідентифікували *E.coli* – 74/115 (64,3%) проти 119/265 (45%) у разі рецидивуючого перебігу захворювання ($\chi^2=11,2$; $p=0,0008$). За рецидивуючого перебігу ІСС – *E. faecalis* (54/265 (21%) проти 12/115 (10,4%); $\chi^2=6,4$; $p=0,001$) (рис. 2).

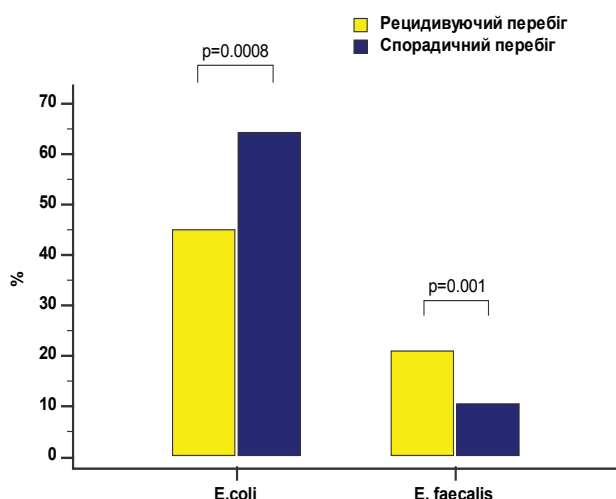


Рис. 2. Частота ідентифікації основних збудників хронічної неускладненої ІСС залежно від частоти рецидивування.

Отже, основним збудником хронічної неускладненої ІСС останні 10 років залишається кишкова паличка – 51%. Проте, спостерігається суттєве збільшення грампозитивних мікроорганізмів, на долю яких припадає 40% випадків; у 21,6% пацієнток ідентифікувалися представники *Enterococcus spp.*

Аналіз антибіотикограм продемонстрував надзвичайно високу резистентність *E.coli* до ко-тримаксозолу (70%) та пеніцилінів (75%), яка за 10 років спостереження підвищилась на 25% ($p=0,001$) та 38% ($p<0,0001$), відповідно (табл. 1, рис. 3).

Таблиця 1

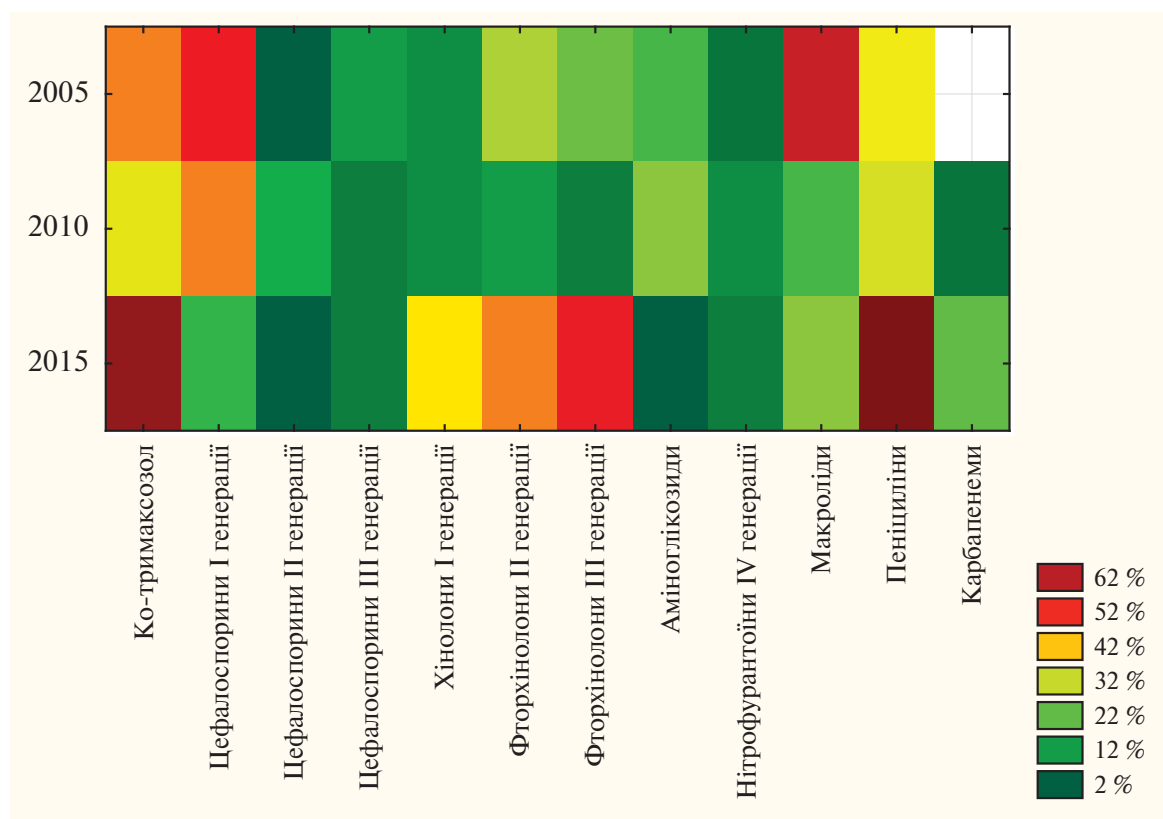
Регіональна резистентність штамів *E. coli* до основних груп антибактеріальних лікарських засобів (%)

Антибактеріальні лікарські засоби	Роки спостереження			p2005-2015	χ^2	95% ДІ
	2005 (n=38)	2006-2010 (n=83)	2011-2015 (n=72)			
Ко-тримаксозол	45	36	70	0,001	10,4	9,4-40
Цефалоспорини I	54	46	15	<0,0001	31,7	24-53
Цефалоспорини II	0	14	0	-	-	-

Продовження табл. 1

Антибактеріальні лікарські засоби	Роки спостереження			p2005-2015	χ ²	95% ДІ
	2005 (n=38)	2006-2010 (n=83)	2011-2015 (n=72)			
Цефалоспорини III	12	8	8	0,5	0,4	-4,9-15,6
Цефалоспорини IV		5	8	0,6*	0,2	-6,7-9,8
Хінолони	10	10	40	<0,0001	16,5	17-40,4
Фторхінолони II	30	12	46	0,04	3,8	0,5-30
Фторхінолони III	23	7	55	0,0001	16,4	16,8-45
Аміноглікозиди	17	28	0	0,0001	10,3	8,2-29
Похідні нітрофуранів	5	12	8	0,6	0,2	-6,7-9,8
Макроліди	60	17	28	<0,0001	23,3	18,2-39
Пеніциліни	37	34	75	<0,0001	25,3	22,5-52
Карбапенеми		5	22	0,006*	7,6	6-22,5

*Примітка: порівняння між 2010 та 2015 роками

Рис. 3. Регіональна резистентність *E. coli* до основних груп антибактеріальних лікарських засобів, 2005-2015 роки.

Проте, більш за все, вражає темп зростання резистентності *E. coli* до фторхінолонів II-III генерацій, які вважаються препаратами вибору для емпіричного лікування неускладненої ІСС. Так, за результатами нашого дослідження резистентність

кишкової палички до хінолонів за 10 років зростає на 30% ($p < 0,0001$), до фторхінолонів II і III генерацій – на 16% ($p = 0,004$) та 32% ($p < 0,0001$), відповідно (рис. 4).

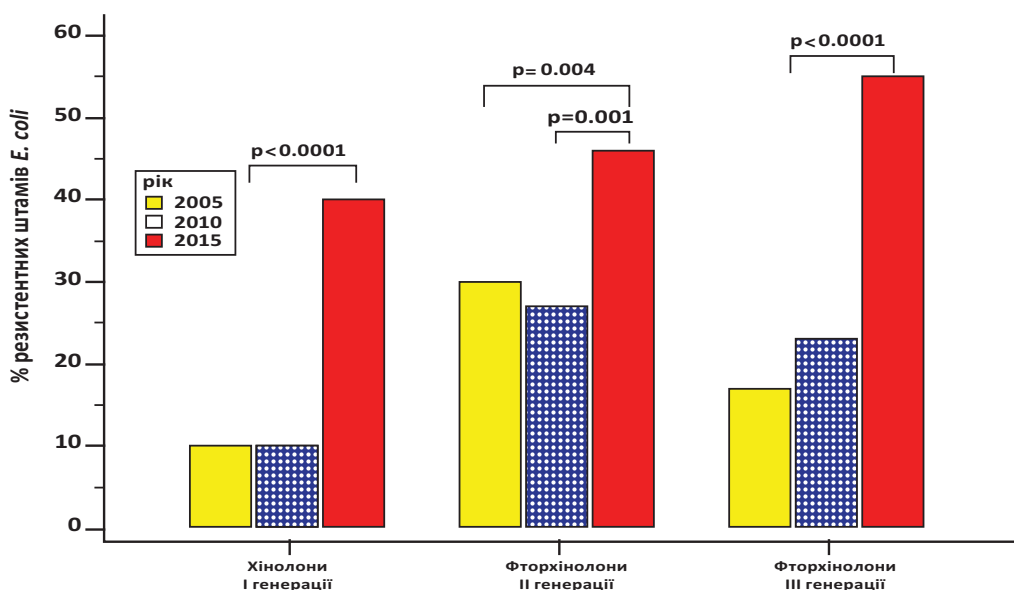


Рис. 4. Регіональна резистентність штамів *E. coli* до хінолонів/фторхінолонів в динаміці 2005-2015 років.

Тобто, лише 60% штамів *E. coli* були чутливі до хінолонів, 54% – до фторхінолонів II генерації та 45% – до фторхінолонів III генерації, що унеможлиблює застосування цих антибактеріальних лікарських засобів для емпіричного лікування неускладненого пієлонефриту у Київському регіоні.

Зворотна тенденція спостерігається щодо цефалоспоринов I генерації, макролідів та аміноглікозидів, що на нашу думку, перш за все пов'язано з меншою частотою їх застосування у цієї категорії хворих. Так, резистентність *E. coli* до цефалоспоринов I генерації за 10 років зменшилась на 39%

($p < 0,0001$), до макролідів на 32% ($p < 0,0001$), до аміноглікозидів на 17% ($p < 0,0001$) (див. табл. 1).

Незмінно низьким за усі роки спостереження є відсоток резистентних бактерій кишкової палички до цефалоспоринов III-IV генерації та похідних нітрофуранів (див. табл. 1).

Стан антибіотикорезистентності *Enterococcus spp.* у нашому регіоні також зазнав суттєвих змін: до максимальних цифр підвищилась резистентність до ко-тримаксозолу (з 36% у 2005 році до 100% у 2015; $p < 0,0001$), на 32% збільшилась резистентність до цефалоспоринов III генерації ($p = 0,002$) та на 58% – до макролідів ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Таблиця 2

Регіональна резистентність штамів *Enterococcus spp.* до основних груп антибактеріальних лікарських засобів (%)

Антибактеріальні лікарські засоби	Роки спостереження			p2005-2015	χ^2	95% ДІ
	2005 (n=22)	2006-2010 (n=26)	2011-2015 (n=34)			
Ко-тримаксозол	36	84	100	<0,0001	7	38,8-83
Цефалоспорино I	46	40	34	0,5	2,1	-3,3-27,3
Цефалоспорино II	14	50	40	0,07	3,1	-1-47,2
Цефалоспорино III	8	33	40	0,002	5,4	6,3-51,5
Цефалоспорино IV		6	5	0,9*	0,002	-5,6-10,7
Хінолони	56	27	17	0,004	7,9	12-63
Фторхінолони II	12	50	55	<0,0001	4,7	15,5-63
Фторхінолони III	7	17	77	<0,0001	14	44-84
Аміноглікозиди	28	67	35	0,9	0,004	-29-36
Похідні нітрофуранів	30	15	10	0,1	2,4	-3,1-44
Макроліди	17	100	75	<0,0001	17	32-77,6
Пеніциліни	34	0	0	0,001	10,5	12,8-57
Карбапенеми		12	35	0,1*	1,2	-3-44

*Примітка: у порівнянні між 2010 та 2015 роками

Крім того, слід зазначити достовірне збільшення резистентних штамів ентерококів до фторхінолонів II та III генерацій, яка у 2015 році досягла 55% та 77%, відповідно (рис. 5). І, навпаки, через

відсутність постійного застосування, спостерігається достовірне зменшення резистентності до препаратів групи хінолонів ($p < 0,0001$) та пеніцилінів ($p = 0,001$) (див. табл. 2).

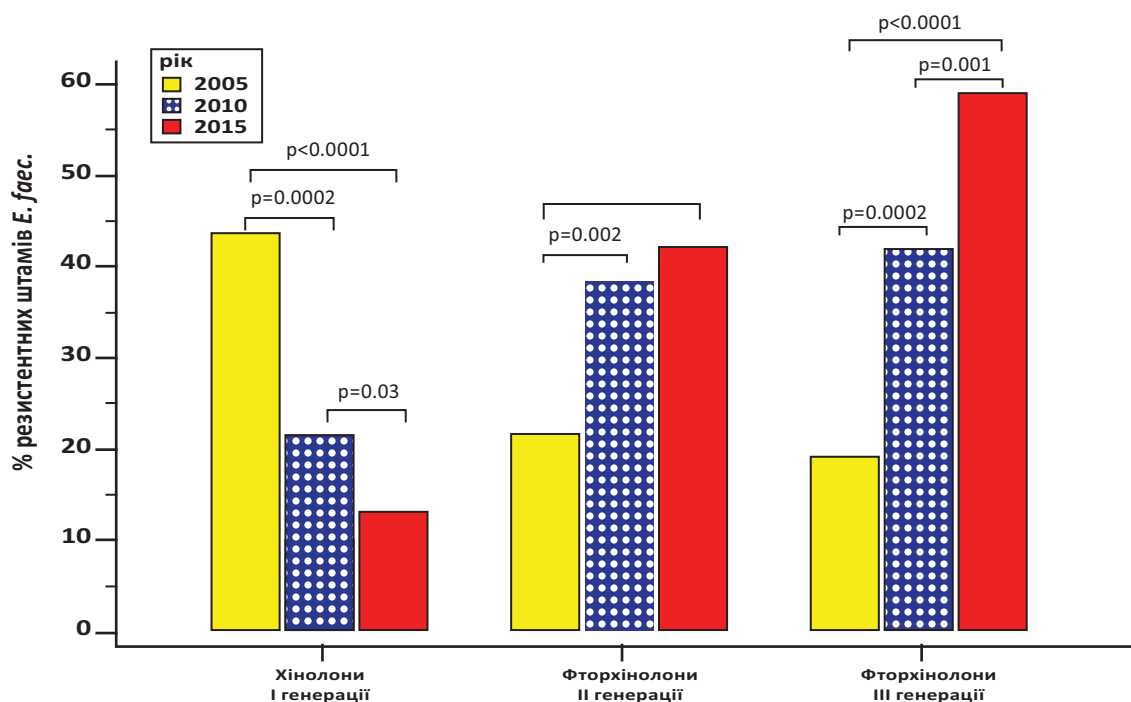


Рис. 5. Регіональна резистентність штамів *Enterococcus spp.* до хінолінів/фторхінолонів в динаміці 2005-2015 років.

Загалом, на теренах Київщини, *Enterococcus spp.* має прийнятну чутливість лише до цефалоспоринів IV генерації (95%), нітрофуранів (90%) та пеніцилінів (100%) (див. табл. 2), що є підставою рекомендувати зазначені антибактеріальні лікарські засоби для емпіричного лікування неускладненої ІСС.

Цікавим є факт збереження високої чутливості до похідних нітрофуранів (фуразидину К) як кишкової палички, так і ентерококів протягом усіх років спостереження (рис. 6).

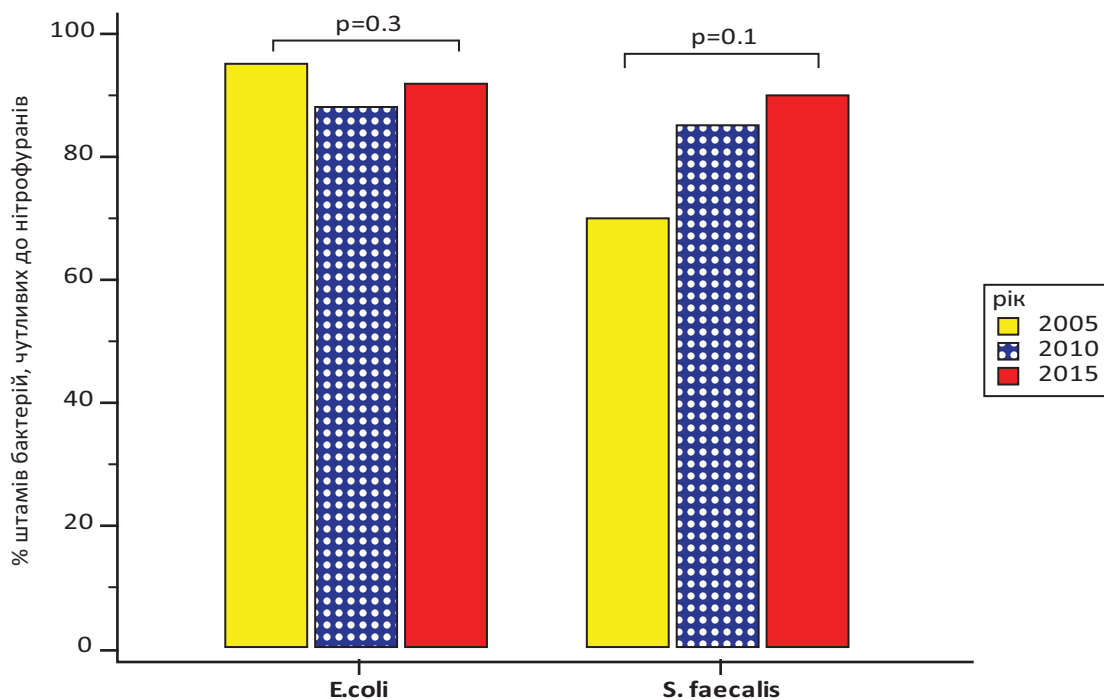


Рис. 6. Регіональна чутливість основних збудників хронічної неускладненої ІСС до похідних нітрофуранів.

Наступним етапом нашої роботи був порівняльний аналіз антибактеріальної активності залежно від кількості рецидивів ІСС. Визначено, що у хворих з рецидивуючим перебігом захворювання у 25,5 разів збільшувались шанси визначення

резистентних штамів *E.coli* та *Enterococcus spp.* до фторхінолонів II генерації ($p < 0,0001$), у 8,4 рази до цефалоспоринів III генерації ($p = 0,04$), майже у 8 разів до пеніцилінів ($p = 0,0005$) та у 3 рази до хінолінів і фторхінолонів III генерації ($p = 0,02$) (рис. 7).

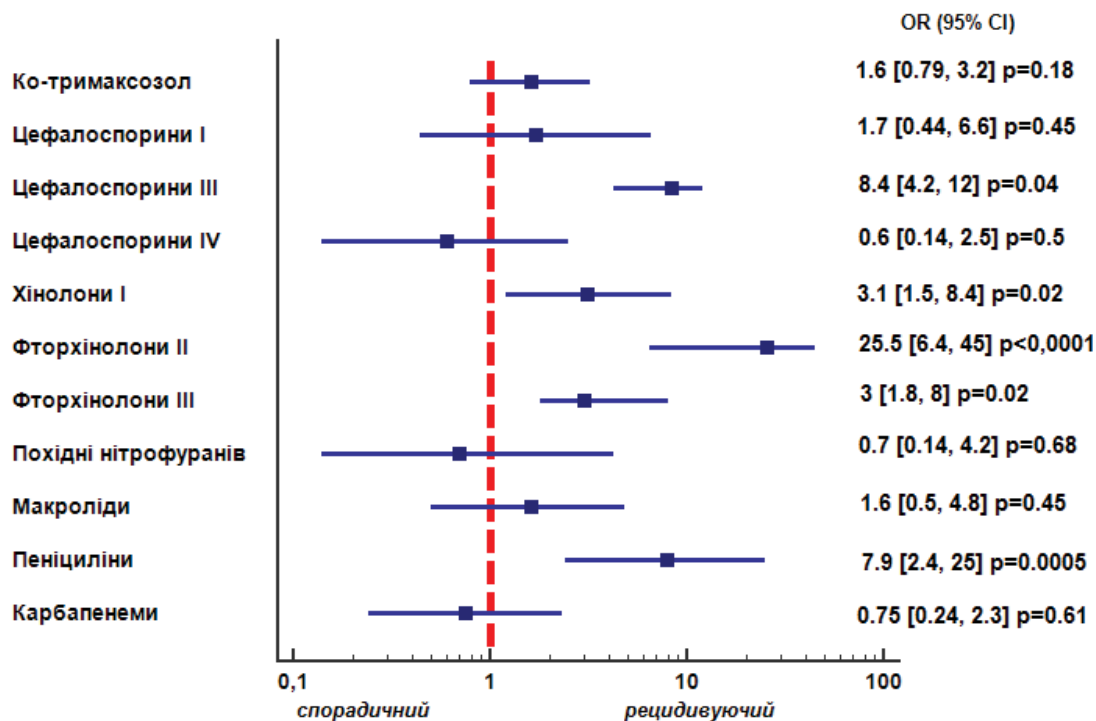


Рис. 7. Відношення шансів частоти резистентних штамів основних збудників неускладненої ІСС (спорадичний перебіг захворювання vs рецидивуючий).

Тобто, рецидивуючий перебіг ІСС є незалежним фактором ризику бактеріальної мультирезистентності у тому числі й до хінолонів/фторхінолонів; призначення перерахованих антибіотиків жінкам з рецидивуючим перебігом неускладненої ІСС можливо лише за умов визначеної чутливості.

ОБГОВОРЕННЯ. Результати нашого дослідження свідчать про нагальну необхідність контролю змін бактеріальної чутливості та резистентності в Україні. Ми впевнені, що емпіричний вибір антибактеріального лікування повинен ґрунтуватись на особливостях локального етіологічного спектру ІСС та чутливості уропатогенів до антибіотиків.

У дослідженні продемонстровано неухильне зростання протягом останніх десяти років резистентності основних збудників неускладненої ІСС до ко-тримакозолу та хінолонів/фторхінолонів.

Першим хінолоном, класифікованим як «антисептик сечових шляхів» та використаним для лікування хворих на ІСС була налідиксова кислота. Фторовані хінолони характеризувались ще більш вираженою антибактеріальною активністю проти уропатогенів: до середини 1990-х років резистентність штамів *E.coli*, ізольованих з сечі жінок з неускладненою ІСС, становила <1% [5]. Починаючи

з 2002 року з'явилися перші повідомлення щодо збільшення резистентності збудників ІСС до фторхінолонів [5, 25], яка на сьогодні у різних країнах світу варіює від 9% до 83% (табл. 3).

Збільшення частоти резистентності до фторхінолонів у хворих на ІСС є багатофакторним, але перш за все, пов'язано з їх включенням у рекомендації усіх урологічних та гінекологічних асоціацій як лікарських засобів першої лінії для лікування та профілактики ІСС.

Крім того, занепокоєння викликає підвищення резистентності *E.coli* до карбапенемів та *Enterococcus spp.* до цефалоспоринів III генерації. На відміну від фторхінолонів, резистентність штамів *E.coli* до зазначених антибіотиків має значні регіональні відмінності: від повної відсутності у Китаї до 98% у Індії (див. табл. 3). Єдиними лікарськими засобами, резистентність яких у більшості країн світу не перевищує 10%, залишаються похідні нітрофуранів (див. табл. 3).

Нітрування гетероциклічних сполук привело до створення у 1940 році нітрофуранів, які у 1953 році були затверджені FDA для лікування неускладненої ІСС [20]. Протягом наступних двох десятиріч похідні нітрофуранів широко використовувались, поки їх популярність не зменшилась у 1970 з появою ко-тримакозолу та β -лактамічних антибі-

отиків [19]. Проте останнім часом, підвищення резистентності до фторхінолонів, разом з майже повною відсутністю нових пероральних антибіотиків у арсеналі лікування ІСС, призвело до відновлення інтересу клініцистів до нітрофуранів [17-20]. Мета-

аналіз 27 рандомізованих контрольованих досліджень підтвердив клінічну ефективність похідних нітрофурантоїну та продемонстрував їх еквівалентність порівнянню з ко-тримоксазолом, ципрофлоксацином та амоксициліном [20].

Таблиця 3

Антибіотикорезистентність у різних країнах світу

Автор, рік та місце дослідження	% резистентних штамів <i>E.coli</i>											
	Ко-тримоксазол	Цефалоспорины I	Цефалоспорины II	Цефалоспорины III	Хінолони	Фторхінолони II	Фторхінолони III	Аміноглікозиди	Нітрофурани	Макроліди	Пеніциліни	Карбапенеми
Власне дослідження	70	15	0	8	40	46	55	0	8	28	75	22
Nozarian Z., 2015 Іран [21]	-	-	-	13	38	-	-	-	4,5	-	40	2
Shaifali I., 2012 Індія [4]	-	74	59	61	-	50	61	85	10	83	74	98
Inês Linhares, 2013 Португалія [16]	-	13	4	1	-	12	12	1,5	5,4	-	41	0,1
Guido Schmiemann, 2012, Німеччина [14]	18	-	-	-	-	9	-	-	2,2	-	-	-
Sorlozano A., 2014 Іспанія [9]	65	70	-	-	-	48	50	3	3	-	-	7
Bei Lai., 2014 Китай [6]	6	-	-	-	4	-	83	7	4	-	-	0
Giannoula S., 2013 Нігерія [11]	100	40	10	-	35	20	-	0	10	-	51	0

ВИСНОВКИ:

- Основними збудниками хронічної неускладненої ІСС у жінок є *E.coli* (51%) та *Enterococcus spp.* (21,6%).
- За останні 10 років спостерігається достовірне зростання резистентності зазначених збудників до ко-тримоксазолу, хінолонів/фторхінолонів, цефалоспоринов III генерації, пеніцилінів та карбапенемів.
- Резистентність штамів *E.coli* <10% встановлено для цефалоспоринов II-IV генерації, аміноглікозидів та похідних нітрофуранів; *Enterococcus spp.* – цефалоспоринов IV генерації, пеніцилінів та похідних нітрофуранів.
- Рецидивуючий перебіг ІСС є незалежним фактором ризику бактеріальної мультирезистентності.
- Висока резистентність *E.coli* та *Enterococcus spp.* до фторхінолонів II-III генерацій (46%-55% та 55%-77%, відповідно) унеможли-

лює їх застосування для лікування неускладненої ІСС у Київському регіоні.

- Для емпіричного лікування неускладненої ІСС у жінок слід застосовувати похідні нітрофуранів (фуразидин К), а у разі необхідності парентерального введення антибіотиків – цефалоспорины IV генерації.
- З метою мінімізації формування антибактеріальної резистентності необхідно кожні 5 років аналізувати регіональний спектр збудників ІСС та чутливість до антибактеріальних лікарських засобів з наступним внесенням змін до клінічних настанов та локальних протоколів лікування хворих на ІСС.

ЛІТЕРАТУРА:

- Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2013 рік / уклад. Н. І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа

- «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2015. – 202 с.
2. Хоулт Дж. Определитель бактерий Берджи. В 2-х томах / Дж. Хоулт, Нью Криг, П. Смит [и др.]. – М.: Мир, 1997. – 800 с.
 3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиасфера, 2003. – 312 с.
 4. Antibiotic Susceptibility Patterns of Urinary Pathogens in Female Outpatients / Shaifali I., Gupta U., Mahmood S. E., Ahmed J // North American Journal of Medical Sciences. – 2012. – V. – 4 (4). – P. 163-169.
 5. Axel Dalhoff. Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use (Electronic resource) / Axel Dalhoff. // Interdiscip Perspect Infect Dis. – 2012. – V. – 2012 – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3477668/>
 6. Bei Lai. In vitro susceptibility of Escherichia coli strains isolated from urine samples obtained in mainland China to fosfomycin trometamol and other antibiotics: a 9-year surveillance study (2004–2012) (Electronic resource) / Bei Lai, Bo Zheng, Yun Li, Sainan Zhu, and Zhaohui Tong // BMC Infect Dis. – 2014. – V. – 14: 66. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3922505/>
 7. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX- M beta-lactamase-producing Escherichia coli: a case-control study in a Enterococcus and Streptococcus spp. associated with chronic and self-medicated urinary tract infections in Vietnam / Louise Ladefoged Poulsen, Magne Bisgaard, Nguyen Thai Son [et al.] // BMC Infect Dis. – 2012. – V. 12: 320. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529114/>
 8. Enterococcus faecalis subverts and invades the host urothelium in patients with chronic urinary tract infection (Electronic resource) / Harry Horsley, James Malone-Lee, David Holland, Madeleine Tuz, Andrew Hibbert, [et al.] // PLoS ONE – 2013. – 8 (12) – Mode of access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0083637>
 9. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study / Sorlozano A., Jimenez-Pacheco A., de Dios Luna Del Castillo J., Sampedro A. [et al.] // Am J Infect Control. – 2014. – V. – 42(10). – P. 1033-1038.
 10. French teaching hospital / Cassier P., Lallechère S., Aho S., Astruc K., [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2011. – V. – 17 (11). – P. 1746-1751.
 11. Giannoula S. Tansarli. Evaluation of Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae Causing Urinary Tract Infections in Africa / Giannoula S. Tansarli, Stavros Athanasiou, Matthew E. Falagas // Antimicrob Agents Chemother. – 2013. – V. – 57 (8). – P. 3628-3639.
 12. Guidance for the Knowledge and Skills Required for Antimicrobial Stewardship Leaders / Sara E. Cosgrovea, Elizabeth D. Hermsena, Michael J. Rybak, [et al.] // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2014. – V. – 35 (12). – P. 1444-1451.
 13. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. – 2015.
 14. Guido Schmiemann. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice - an observational study (Electronic resource) / Guido Schmiemann, Ildikó Gágyor, Eva Hummers-Pradier, and Jutta Bleidorn // BMC Urol. – 2012. – V. 12: 33. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534546/>
 15. Gyssens I. C. Antibiotic policy / Gyssens I. C. // Int J Antimicrob Agents. – 2011. – V. – 38. – P. 11-20.
 16. Inês Linhares. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000–2009) (Electronic resource) / Inês Linhares, Teresa Raposo, António Rodrigues, Adelaide Almeida // BMC Infect Dis. – 2013. – V. 13: 19. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3556060/>
 17. Kidney function and the use of nitrofurantoin to treat urinary tract infections in older women / Namisha Singh, Sonja Gandhi, Eric McArthur, Louise Moist, Arsh K. Jain, [et al.] // CMAJ. – 2015. – V. – 187(9). – P. – 648-656.
 18. Komp Lindgren P. Pharmacodynamic studies of nitrofurantoin against common uropathogens / Komp Lindgren P., Klockars O., Malmberg C., Cars O. // J Antimicrob Chemother. – 2015. – V. – 70 (4). – P. 1076-1082.
 19. Kurt G Naber. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections / Kurt G. Naber, Hiltrud Niggemann, Gisela Stein, Guenter Stein // BMC Infect Dis. – 2014. – V. 14: 628. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262220/>
 20. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials / Huttner A., Verhaegh E. M., Harbarth S., Muller A. E., Theuretzbacher U. [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2015. – V. 70 (9). – P. 2456-2464.
 21. Nozarian Z. Microbial Etiology and Antimicrobial Susceptibility of Bacteria Implicated in Urinary Tract Infection in Tehran, Iran / Nozarian Z., Abdollahi A. // Iranian Journal of Pathology. – 2015. – V. – 10 (1). – P. 54-60.

22. *Shawn Dason*. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women / Shawn Dason, Jeyapandy T. Dason, Anil Kapoor // *Can Urol Assoc J.* – 2011. – 5(5). – P. 316-322.
23. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics / Carlet J., Collignon P., Goldmann D., Goossens H., Gyssens I. C., [et al.] // *Lancet.* – 2011. – V. – 378 (9788). – P. 369-371.
24. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention / I. Roca, M. Akova, F. Baquero, J. Carlet, M. Cavaleri, [et al.] // *New Microbes New Infect.* – 2015. – V. – 6. – P. 22-29.
25. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States / Karlowsky J. A., Kelly L. J., Thornsberry C., Jones M. E., Sahn D. F. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2002. – V. – 46 (8). – P. 2540-2545.
26. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options / Ana L. Flores-Mireles, Jennifer N. Walker, Michael Caparon, Scott J. Hultgren // *Nature Reviews Microbiology* – 2015. – V. – 13. – P. 269-284.
27. *Wagenlehner F. M.* Antibiotic resistance and their significance in urogenital infections: new aspects / Wagenlehner F. M., Pilatz A., Weidner W., Magistro G. // *Urologe A.* – 2014 – V. – 53 (10). – P. 1452-1457.
28. World Alliance Against Antibiotic Resistance: The WAAAR declaration against antibiotic resistance (Electronic resource) / Laurent Aaron, Mohamed Salah Abassi, Lilian Abbo, [et al.] // 2014 – Mode of access : <https://www.efort.org/waaar/>

Надійшла до редакції 18.01.2016

Прийнята до друку 16.02.2016