

Т.О. Перцева, Т.В. Кіресва, О.О. Штена

## РОЛЬ «ПРОБЛЕМНИХ» МІКРООРГАНІЗМІВ ІНФЕКЦІЙ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Україна

**Реферат.** Метою нашої роботи було визначити дольову частку проблемних інфекційних агентів, таких як *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*. Було проаналізовано 797 протоколів. Відібрано 277 з позитивним результатом посіву. Серед 87 випадків ідентифікації «проблемних» патогенів майже всі вони мали високий рівень резистентності. Так, *P. aeruginosa* мав найвищу резистентність до цефалоспоринів, що складала 31 %, штами *K. pneumoniae* та *E. coli* відзначилися високою резистентністю до ампіциліну – 74 % і 77 %, відповідно, резистентність *E. coli* до амоксициліну/клавуланату складала 62 %. *A. baumannii* характеризувався найвищими рівнями резистентності до всіх антибактеріальних препаратів: до цефалоспоринів – 92,6 %, до аміноглікозидів – 70,4 %, карбапенемів – 77,8 %, до амоксициліну/клавуланату та фторхінолонів – 67 %. Стійкість одразу до всіх антибактеріальних препаратів була зафіксована у 5,8 % штамів *P. aeruginosa* та у 43 % штамів *A. baumannii*. Таким чином, підвищення резистентності «проблемних» мікроорганізмів створює серйозну загрозу для формування ефективної лікувальної програми хворих на інфекції нижніх дихальних шляхів.

**Ключові слова:** інфекції нижніх дихальних шляхів, «проблемні» мікроорганізми, резистентність до антибактеріальних препаратів, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я 2013 року, респіраторні захворювання нижніх дихальних шляхів займають третє місце серед десяти провідних причин смертності в сучасному світі та найчастіше стають причиною тимчасової втрати працездатності [1].

У виникненні та прогресуванні багатьох захворювань органів дихання вагому роль відіграють патогенні та умовно патогенні мікроорганізми. Успіх лікування залежить, насамперед, від адекватної антибактеріальної терапії (АБТ), ефективної ерадикації інфекційного агента [3, 4, 5].

У світі важлива увага приділяється «проблемним» інфекційним агентам, таким як *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, бо в більшості випадків їм властиво обумовлювати розвиток важкого гострого чи загострення хронічного інфекційного захворювання, через свої високі рівні набутої резистентності до антибактеріальних препаратів (АБП) [2, 8]. Це створює умови для довготривалого перебігу інфекційних захворювань, підвищення частоти госпіталізації та збільшення тривалості перебування хворого в стаціонарі, а особливо погіршення прогнозу для хворих [2, 9, 11].

Зважаючи на це, метою нашої роботи було визначити дольову частку проблемних інфекційних агентів, що відігравали етіологічну роль у хворих на інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) та рівень їх чутливості до АБП шляхом ретроспективного аналізу проведених досліджень протягом 2010-2013рр. на базі діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» міста Дніпропетровська.

### Матеріали та методи

Був проведений аналіз 797 протоколів мікробіологічного дослідження патологічного матеріалу, отриманого від пацієнтів з негоспітальними інфекціями нижніх дихальних шляхів, які перебували на стаціонарному лікуванні міських та обласних клінічних лікарень Дніпропетровська, або зверталися в лабораторію самостійно за направленням лікаря, за період з 2010 р. по 2013 р.

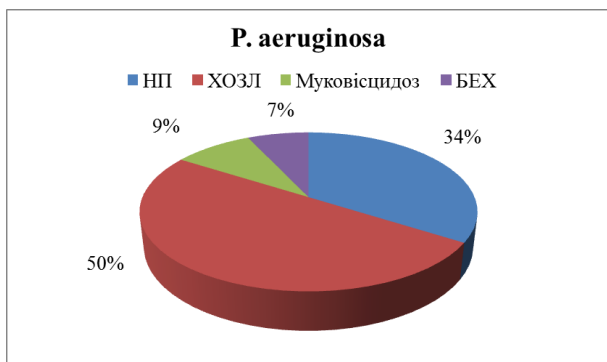
В якості досліджуваного матеріалу при мікробіологічній діагностиці використовувалися мокротиння та рідина бронхоальвеолярного лаважу. Результати оброблялися за допомогою програми «Microsoft Office Excel».

### Результати та обговорення

За результатами проведеного ретроспективного аналізу 797 протоколів, позитивний результат посіву був отриманий у 277 протоколах (35 % випадків), що склали основну групу аналізу. Аналіз показав, що в 277 протоколах мікробіологічних досліджень було виділено 323 патогенних мікроорганізми: монокультура виявлена у 84 % випадків, у 16 % випадків було виділено одночасно два або три етіологічно вагомих мікроорганізми.

Серед визначених мікроорганізмів штами *P. aeruginosa* були виявлені в 16 % випадків, *K. pneumoniae* – 6,5 %, *E. coli* – 2,7 %, *A. baumannii* – 2,1 %. Зустрічалися такі рідкісні мікроорганізми, як *S. maltophilia* (1,2 %), *P. mirabilis* (0,6 %), *S. marcescens* (0,6 %), *A. lwoffii* (0,3 %), *E. aerogenes* (0,3 %), *S. putrefaciens* (0,3 %), *M. morgani* (0,3 %). У 4,5 % випадків мікроорганізми не були ідентифіковані, а визначалися, як *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* та грамнегативні неферментуючі бактерії (Гр(-) НФБ).

Штами *P. aeruginosa*, що характеризувалися найбільшою дольовою часткою ідентифікацій серед «проблемних» мікроорганізмів, відзначилися переважанням хронічної патології ІНДШ. Для наглядного зображення розподілення ідентифікованих штамів відповідно до діагнозів представлено на рисунку.



**Рис.** Розподілення нозологічних форм *P. aeruginosa*  
 НП – негоспітальна інфекція, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, БЕХ – бронхоектопічна хвороба

*E. coli*, що за літературними даними стає досить часто причиною летальних випадків при тяжкому перебігу та в асоціації з іншими мікроорганізмами [3, 6, 7], ідентифікувалася у 57 % випадків у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), у 25 % випадків – у хворих з пневмонією та у 18 % – з муковісцидозом.

*K. pneumoniae*, що в 25 % випадків стає причиною розвитку тяжких форм пневмоній та володіє достовірно більшою летальністю в порівнянні з пневмоковою інфекцією [3, 6, 15], була виявлена у пацієнтів з пневмонією у 78 %, а у пацієнтів з ХОЗЛ – у 22 % випадків.

Серед 7 штамів *A. baumannii*, виділених від хворих на ІНДШ, 58 % були виділені в осіб з пневмонією, в одному випадку було зазначено наявність супутнього хронічного захворювання, а саме ХОЗЛ. Це у 28 % випадків було встановлено діагноз ХОЗЛ, а у 14 % випадків – муковісцидоз.

Ряд вчених вважає, що в чималому числі випадків негоспітальна пневмонія (НП) та ХОЗЛ можуть викликатися комбінацією бактеріальних збудників. Вірогідність наявності мікробної асоціації збільшується з віком пацієнта, також вважається, що ¾ цих асоціацій представлені поєднанням грамположитивних і грамнегативних мікроорганізмів [3, 4, 8, 13, 14, 16].

Серед поєднання двох або трьох етіологічно важомих мікроорганізмів, у 60 % зустрічалися поєднання «проблемних» штамів.

Ще одну серйозну проблему являє собою зростаюча резистентність респіраторних патогенів до АБП, а особливо важливим в даних умовах є отримання інформації відносно резистентності саме «проблемних»

мікроорганізмів. Стійкі штами респіраторних патогенів обумовлюють довготривалий перебіг, відсутність відповіді на призначену АБТ, підвищення кількості госпіталізацій на рік та погіршення прогнозу для хворого [2, 6, 7, 10, 12, 15].

За даними аналізу 87 протоколів чутливості до АБП, серед проблемних мікроорганізмів, що зустрічалися найчастіше, а саме *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* та *A. baumannii*, визначаються досить високі рівні резистентності, що представлено в таблиці.

Висока частота виділення і більш виражена патогенність *P. aeruginosa* в порівнянні з іншими псевдомонадами пов'язана з наявністю у цього мікроорганізму ряду факторів вірулентності, що сприяють колонізації та інфікуванню тканин організму людини [10].

За даними, представленими в таблиці, слід відзначити досить високий рівень чутливості *P. aeruginosa* до основних класів АБП, що коливався на рівні 67,1-86,5 %, при цьому рівень помірно чутливих штамів не перевищував 2 %, тоді як найвищий рівень резистентності визначався до цефалоспоринов (31 %), резистентність до фторхінолонів та аміноглікозидів була на рівні 20 %. Важливо також зазначити, досить значим був рівень резистентності до карбапенемів, що склав 12,5 %, хоча серед усіх інших АБП він є найменшим. Загалом меропенем характеризується найбільшим рівнем активності відносно даних мікроорганізмів, імпенем йому декілька поступається. Однак доцільність включення обох карбапенемів пояснюється відсутністю між ними в деяких випадках перехресної резистентності [10, 16].

Ще однією проблемою залишається резистентність одразу до декількох АБП. Так у 65,4 % випадків *P. aeruginosa* (34 штами) були резистентними лише до одного АБП, у 28,8 % випадків – до декількох АБП (15 штамів). Однак найбільшу занепокоєність викликає резистентність одразу до всіх класів АБП, що спрямовує лікаря у глухий кут щодо вирішення питання відносно лікувальної тактики. Серед штамів *P. aeruginosa* в трьох випадках (5,8 %) була зафіксована резистентність до всіх АБП.

Чутливість штамів *K. pneumoniae* визначалась на достатньо високому рівні і коливалась від 63 % до 94,7 %, помірно чутливими штамми були до фторхінолонів, аміноглікозидів, карбапенемів, що склали 5 %, 2,6 % та 5,3 %, відповідно. Резистентність не перевищувала 32 % до фторхінолонів, за винятком резистентності до ампіциліну, що склала 74 %, що пов'язано з їх природною стійкістю до амінопеніци-

**Таблиця.** Чутливість ідентифікованих від хворих на інфекції нижніх дихальних шляхів штамів *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* та *A. baumannii* до основних антибактеріальних препаратів за період з 2010 – 2013рр.

Антибактеріальні препарати	<i>P. aeruginosa</i>			<i>K. pneumoniae</i>			<i>E. coli</i>			<i>A. baumannii</i>		
	S%	I%	R%	S%	I%	R%	S%	I%	R%	S%	I%	R%
Ампіцилін	-	-	-	26	-	74	23	-	77	-	-	-
Амоксицилін/Клавуланат	-	-	-	74	-	26	38	-	62	33	-	67
Цефалоспоринов	67,1	1,9	31	73,7	-	26,3	61,5	-	38,5	7,4	-	92,6
Фторхінолони	75	2	23	63	5	32	92	-	8	22	11	67
Аміноглікозиди	77,9	1,9	20,2	76,4	2,6	21	92,4	3,8	3,8	29,6	-	70,4
Карбапенеми	86,5	1	12,5	94,7	5,3	-	100	-	-	22,2	-	77,8

лінів [3, 15]. При цьому резистентність до амоксициліну/клавуланату склала 26 %. Також важливо, що резистентних штамів *K. pneumoniae* до карбапенемів не було виявлено.

Стосовно резистентності ще слід зазначити, що для *K. pneumoniae* у 63,2 % випадків (12 штамів) була зафіксована резистентність до одного АБП, тоді як у 36,8 % випадків (7 штамів) визначалася резистентність до декількох АБП. Штамів, резистентних до усіх АБП, виявлено не було.

Штами *E. coli* мали 100 % чутливість до карбапенемів, високу чутливість до фторхінолонів та аміноглікозидів (92 % та 92,4 %, відповідно). До цефалоспоринових чутливими були 61,5 % штамів. До аміноглікозидів помірночутливими були 3,8 % штамів *E. coli*. Найнижча чутливість спостерігалася до ампіциліну та амоксициліну/клавуланату і склала, відповідно, 23 % і 38 %. Оскільки помірночутливих штамів не було, рівень резистентності склав 77 % та 62 %, відповідно.

З 9 ідентифікованих штамів *E. coli* резистентними до декількох АБП виявилися 89 % (8 штамів), тоді як 11 % виявилися резистентними до одного АБП. Резистентних штамів до усіх АБП не було виявлено.

Важливою стала інформація, отримана під час аналізу стосовно *A. baumannii*, через те, що рівні резистентності до всіх АБП були високими. Резистентність до амоксициліну/клавуланату штамів *A. baumannii* склала 67 %, тоді як чутливими виявилися 33 % штамів. До цефалоспоринових резистентними виявилися 92,6 %, а чутливими були лише 7,4 %, що було найнижчим показником серед усіх інших. Резистентними до фторхінолонів виявилися 67 %, чутливими – 22 % штамів, помірно чутливими – 11 %. Резистентність до аміноглікозидів та карбапенемів склала 70,4 % та 77,8 %, відповідно, помірно чутливих штамів не було.

Серед резистентних штамів стійкість до декількох АБП відзначалася у 57 % випадків (4 штами), тоді як до усіх АБП – у 43 % випадків (3 штами).

Стійкість до багатьох АБП штамів *A. baumannii* залежить від джерела виділення і видової приналежності. Штами, отримані від хворих, більш стійкі до антибіотиків, ніж бактерії, ізолювані від медичного персоналу або об'єктів зовнішнього середовища [2, 12]. Переважна більшість клінічних ізолятів стійкі до пеніциліну в дозі понад 100 ОД / мл, а також до макролідів, лінкозамідів, хлорамфеніколу, цефалоспоринових I-II поколінь, але залишаються відносно чутливими до карбапенемів і амікацину. Інфекція більш тропна до тканин і органів респіраторного тракту, через великий вміст рідини у ньому [2].

Отримані результати обумовлюють найбільшу стурбованість щодо тенденції зростання резистентності *P. aeruginosa* та *A. baumannii* до всіх класів антибактеріальних препаратів. Підвищення резистентності грам-негативних штамів одразу до декількох антибактеріальних препаратів ставить під загрозу ефективність лікування АБП хворих на ІНДШ.

Таким чином:

Штами *P. aeruginosa* характеризувалися найбільшою дольовою часткою ідентифікацій серед проблемних мікроорганізмів, що склала 16 %, менш частою ідентифікацією визначалися *K. pneumoniae* (6,5 %), *E. coli* (2,7 %) та *A. baumannii* (2,1 %).

Всі проблемні мікроорганізми мали високий рівень резистентності:

-*P. aeruginosa* – рівень резистентності був найвищим серед цефалоспоринових і склав 31 %;

-*K. pneumoniae* відзначилися високою резистентністю до ампіциліну – 74 %;

-*E. coli* – штами були резистентними до ампіциліну у 77 %, до амоксициліну/клавуланату у 62 %;

-*A. baumannii* характеризувався найвищими рівнями резистентності до цефалоспоринових – 92,6 %, аміноглікозидів – 70,4 % та карбапенемів – 77,8 %, до амоксициліну/клавуланату та фторхінолонів – 67 %;

-*P. aeruginosa* у 5,8 % випадків та *A. baumannii* у 43 % мали стійкість до всіх антибактеріальних препаратів, що обумовлює відсутність можливості відповіді на призначену хворим АБТ.

Підвищення резистентності «проблемних» мікроорганізмів одразу до декількох антибактеріальних препаратів створює передумови серйозних загроз для формування ефективної лікувальної програми хворих на ІНДШ.

T.O. Pertseva, T.V. Kireyeva, O.O. Shtepa

### Role of «Problem» Microorganisms of Lower Respiratory Tract Infections

The aim of our work was defining of share of problem infectious agents, such as *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*. 797 protocols have been analyzed. 277 positive culture samples have been collected. Among 87 of cases of «problem» pathogens almost all of them had a high level of resistance. So, *P. aeruginosa* had the highest resistance to cephalosporines making up 31 %, strains *K. pneumoniae* and *E. coli* had the highest resistance to ampicillin – 74 % and 77 % correspondingly, resistance of *E. coli* to amoxicillin/clavulant made up 62 %. *A. baumannii* was characterized by the highest levels of resistance to all anti-bacterial drugs: to cephalosporines – 92,6 %, to aminoglycosides – 70,4 % and carbapenems – 77,8 %, to amoxicillin/clavulant and fluorquinolones – 67 %. Resistance to all anti-bacterial drugs was noted in 5,8% strains of *P. aeruginosa* and in 43 % strains of *A. baumannii*. So, increase of resistance of «problem» microorganisms makes a serious danger to formation of efficient treatment program for patients with lower respiratory tract infections. (Arch. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 23, No. 1. – P. 32-35)

**Key words:** lower respiratory tract infections, «problem» microorganisms, resistance to anti-bacterial drugs, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*.

## Роль «проблемных» микроорганизмов инфекций нижних дыхательных путей

Целью нашей работы было определить долевую часть «проблемных» инфекционных агентов, таких как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*. Было проанализировано 797 протоколов. Отобраны 277 с положительным результатом посева. Среди 87 случаев идентификации «проблемных» патогенов почти все они имели высокий уровень резистентности. Самая высокая резистентность у *P. Aeruginosa* была к цефалоспорином, составлявшая 31 %, штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli* отличились высокой резистентностью к ампициллину – 74 % и 77 %, соответственно, резистентность *E. coli* к амоксициллину/клавуланату составила 62 %. *A. baumannii* характеризовался высокими уровнями резистентности ко всем антибактериальным препаратам: к цефалоспорином – 92,6 %, к аминогликозидам – 70,4 %, карбапенемам – 77,8 %, амоксициллину/клавуланату и фторхинолонам – 67 %. Устойчивость сразу ко всем антибактериальным препаратам была зафиксирована у 5,8 % штаммов *P. aeruginosa* и у 43 % штаммов *A. baumannii*. Таким образом, повышение резистентности «проблемных» микроорганизмов создает серьезную угрозу для формирования эффективной лечебной программы больных с инфекциями нижних дыхательных путей. (Арх. клін. експ. мед. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 32-35)

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 10 ведущих причин смерти в мире. Изменения за последнее десятилетие (период с 2000 по 2011 год) / ВОЗ. – 2013. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index.html>
2. Перцева Т.А. Клинически значимые возбудители инфекций дыхательных путей. Конспект врача-клинициста и микробиолога Часть 4. «Проблемные» грамотрицательные микроорганизмы: синегнойная палочка и ацинетобактер / Т.А. Перцева, Р.А. Бонцевич // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2007. – №2. Режим доступа: <http://immuno.health-ua.com/article/80.html>
3. Рачина С.А. Современные подходы к микробиологической диагностике привнебольничной пневмонии / С.А. Рачина, Р.С. Козлов // Пульмонология. – 2010. – № 5. – С. 5-14.
4. Рачина С.А. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах Смоленска / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Е.П. Шаль и др. // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 5-18.
5. Савинова Т.Л. Практический опыт лабораторной диагностики внебольничных пневмоний / Т.Л. Савинова, Я.Б. Бейкин, В.П. Шилова и др. // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2009. – №11 (1). – С. 79-85.
6. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012 / European Centre for Disease Prevention and Control. – 2013. – 205 p.
7. Erb A. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations / A. Erb, T. Stürmer, R. Marre, H. Brenner // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2007. – Vol. 26. – P. 83-90.
8. de Roux A. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalized patients / A. de Roux, S. Ewig, E. Garcia et al. // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 795-800.
9. Gutierrez F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain / F. Gutierrez, M. Masia, J.C. Rodriguez et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2005. – Vol. 11. – P.788-800.
10. Lister Philip D. Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms / Philip D. Lister, Daniel J. Wolter, Nancy D. Hanson // Clin. Microbiol. Rev. – 2009. – Vol. 22, No. 4. – P. 582-610.
11. Macfarlane J. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community / J. Macfarlane, W. Holmes, P. Gard et al. // Thorax. – 2001. – Vol. 56. – P. 109-114.
12. Maragakis Lisa L. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options / Lisa L. Maragakis, Trish M. Perl // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46, No. 8. – P. 1254-1263.
13. Moellering R.C.Jr. The continuing challenge of lower respiratory tract infections / R.C.Jr. Moellering // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol.38, Suppl. 4. – P. 319-321.
14. Paganin F. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor / F. Paganin, F. Lilienthal, A. Bourdin et al. // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 779-785.
15. Sanchez Guillermo V. *Klebsiella pneumoniae* Antimicrobial Drug Resistance, United States, 1998–2010 / Guillermo V. Sanchez, Ronald N. Master et al. // Emerging Infectious Disease. – 2013. – Vol. 19. – P. 133-136.
16. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig, J. Garau et al. //Clinical microbiology and infection.– 2011. – Vol. 17, Suppl. 6. – P. 1-59.

Надійшла до редакції: 11.04.2014