

УДК 616.61-002.3-036.1-085.33+615.015.8

*О.И. Чуб*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

### **ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ПЛАЗМИД-ИНДУЦИРОВАННЫХ ГЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

Изучена частота выявления плазмид-индуцированных механизмов антибиотико-резистентности, связанных с выработкой генов устойчивости типов TEM, SHV и CTX-M у больных хроническим пиелонефритом. Определено, что ген типа TEM является самым распространённым среди больных пиелонефритом. Установлено, что эффективность эмпирической антибиотикотерапии зависит от наличия или отсутствия генов резистентности в уропатогенных штаммах, так как 70 % пациентов, имеющих гены устойчивости, опосредованные плазмидами, нуждались в продлении лечения и комбинированном назначении антибиотиков.

**Ключевые слова:** инфекции мочевой системы, возбудители, резистентность, антибиотики, плазмиды.

Инфекции мочевой системы по распространённости занимают второе место в мире после инфекций верхних дыхательных путей [1]. В Украине среди всех причин, приводящих к развитию хронической почечной недостаточности, хронический пиелонефрит занимает второе место [2,3]. Несмотря на большое количество современных антибактериальных препаратов, лечение пациентов с инфекциями мочевой системы остаётся довольно сложным процессом, в первую очередь из-за неуклонного роста лекарственной устойчивости среди уропатогенов [4]. По данным European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), в большинстве европейских стран каждый год увеличивается количество штаммов *Escherichia coli* со сниженной чувствительностью к фторхинолонам, цефалоспорином 3-й генерации и аминогликозидам [5]. Это происходит в основном за счёт появления штаммов, вырабатывающих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра  $\beta$ -ЛРС), такие как TEM, SHV и CTX-M типы, и Amp-C  $\beta$ -лактамазы. Большинство штаммов, продуцирующих эти ферменты, также проявляют ко-резистентность к триметоприму, фторхинолонам и аминоглико-

зидам. Перечисленные механизмы резистентности, как правило, индуцированы плазмидами, и, как результат, плазмид-опосредованный перенос генов антибиотикорезистентности среди бактериальных штаммов в настоящее время, является главной причиной снижения эффективности антибактериальной терапии [6].

Целью данного исследования было изучить выявляемость плазмид-индуцированных генных механизмов резистентности у больных пиелонефритом.

**Материал и методы.** Было обследовано 53 больных с клиническими и лабораторными признаками инфекций мочевой системы, среди них было 47 (88,7 %) женщин и 6 (11,3 %) мужчин. Возраст обследованных колебался от 18 до 86 лет, в среднем составлял (44,13±19,46) лет. Длительность заболевания до трёх месяцев была у 8 человек, до 5 лет – у 26, 6 – 10 лет – у 5, 10 – 20 лет – у 9, свыше 20 лет – у 5 человек. У 45 (84,9 %) больных диагностирована хроническая болезнь почек – хронический пиелонефрит: у 6 (13,3 %) – с неосложнённым течением, у 39 (86,6 %) – с осложнённым, в фазе обострения. У 8 (15 %) больных диагностирован острый пиелонеф-

© О.И. Чуб, 2013

рит, неосложнённый. У 29 (54,7 %) больных хроническим пиелонефритом была диагностирована I стадия, у 13 (24,5 %) – II стадия, III стадию имел 1 (1,9 %) больной, IV – 2 (3,8 %); у 8 был диагностирован острый процесс. Для определения стадии хронической болезни почек использовали классификацию болезней для нефрологической практики согласно приказу МЗ Украины № 65/462 от 30.09.03 и решению 3-го съезда Украинской ассоциации нефрологов (2009) [7].

В работе использованы методы оценки состояния больного и верификации диагноза, включающие сбор анамнеза, общий осмотр, лабораторные (клинический анализ крови и мочи, биохимические маркёры – С-реактивный белок, креатинин, мочевины) и инструментальные (УЗИ мочевого пузыря, экскреторная урография) данные. Эффективность антибиотикотерапии изучали в динамике клинических симптомов и лабораторных показателей. Для оценки резистентности *in vitro* проводили посев мочи на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам. Для исследования плазмид-индуцированных механизмов резистентности диагностировали гены TEM, SHV и CTX-M, кодирующие выработку  $\beta$ -ЛРС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР проводили по стандартной схеме при помощи программируемого термоциклера «Терцик-2» фирмы ДНК-технология.

**Результаты.** Было выявлено 13 опосредованных плазмидами генов резистентности у 11 больных, что составляет 21 %. Самым распространённым был ген blaTEM, который выявлен у 7 (63,6 %) больных. Ген blaSHV обнаружен у 2 (18,1 %) больных, ген blaCTX-M в комбинации с геном blaTEM – также у 2 (18,1 %) пациентов.

Для лечения пиелонефрита больным проведена антибактериальная терапия: 22 (41,5 %) человека получали левофлоксацин в дозе 500 мг в сутки внутривенно в виде капельных инфузий, 18 (34 %) – цефтриаксон в дозе 2,0 г в сутки в виде внутривенных инъекций и 13 (24,5 %) больным, у которых отсутствовал эффект от монотерапии, назначили комбинацию указанных препаратов. Анализ показал, что у пациентов, у которых не было выявлено плазмид-индуцированных  $\beta$ -ЛРС, достаточно эффективной была моно-

терапия левофлоксацином (47 %) или цефтриаксоном (41 %), и только 6 (12 %) больных нуждались в комбинированном назначении антибиотиков. У 11 пациентов, имеющих плазмид-индуцированные гены устойчивости типов TEM, SHV и CTX-M, эффективность от монотерапии была низкой, и 8 (73 %) таких больных получили комбинированное лечение левофлоксацином и цефтриаксоном.

При исследовании клинической эффективности антибиотикотерапии было выявлено, что регресс клинических симптомов и лабораторных показателей в динамике лечения проходил значительно быстрее у больных, не имеющих генов резистентности по сравнению с пациентами, у которых они были выявлены. И даже при выписке показатели наличия воспалительного процесса в организме в группе больных, имеющих  $\beta$ -ЛРС, не возвращались к физиологической норме.

Для оценки бактериологической эффективности антибактериальной терапии всем больным проводилось бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам. Семейство *Enterobacteriaceae* было доминирующим возбудителем и выявилось у 35 (66 %) больных, грамположительная флора (стафилококки, стрептококки) была выделена у 17 (32 %) обследованных пациентов. Плазмид-индуцированные гены антибиотикорезистентности выделились только у штаммов грамотрицательной флоры: у 8 (42,1 %) штаммов *E. Coli*, которые имели сниженную чувствительность к  $\beta$ -лактамам антибиотикам и фторхинолонам; у 2 (100 %) штаммов *P. mirabilis*, последние были нечувствительны к аминопенициллинам и цефалоспорином, тогда как фторхинолоны показали высокую ингибирующую активность; у 1 (100 %) выделенного штамма *K. pneumoniae*, которая *in vitro* не чувствительна к аминопенициллинам, а к цефалоспорином и фторхинолонам имела сниженную чувствительность. После лечения полная эрадикация возбудителя имела место у 40 (95 %) больных, не имеющих генов резистентности, и только у 5 (45 %) больных, имеющих опосредованные плазмидами  $\beta$ -ЛРС.

Таким образом, отмечается снижение как клинической, так и бактериологической эффективности антибиотикотерапии у больных

хроническим пиелонефритом, что связано с наличием в штаммах плазмидопосредованных генов устойчивости. У пациентов, не имеющих индуцированных плазмидами β-ЛРС, эффективность проводимой монотерапии была высокой (88 %), а больные, у которых выявили гены устойчивости, в 73 % случаев нуждались в продлении лечения и комбинированном назначении антибиотиков.

### Выводы

Нарастающая резистентность уропатогенных штаммов к рекомендованным антибактериальным препаратам взаимосвязана с продукцией плазмидопосредованных β-лактамаз расширенного спектра действия

типов TEM, SHV и CTX-M. Выявляемость указанных генов устойчивости у больных хроническим пиелонефритом составляет 21 %. Снижение эффективности антибактериальной терапии может привести к частым рецидивам заболевания, необходимости применения более новых классов антибиотиков и, в конечном итоге, к развитию и прогрессированию хронической почечной недостаточности. Соответственно, определение штаммов, продуцирующих указанные энзимы, является необходимым для эпидемиологического изучения и инфекционного контроля в больницах, потому что плазмиды очень быстро распространяют гены резистентности среди различных микроорганизмов.

### Список литературы

1. Адаптована клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок / М.О. Колесник, Н.М. Степанова, Л.О. Лебідь [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – № 2 (34). – С. 53–77.
2. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 4 (32). – С. 3–11.
3. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок 2010 / М.О. Колесник, Н.І. Козлюк, Г.С. Владзієвська, М.В. Кулизький // ДУ «Інститут нефрології АМН України». – К., 2011. – С. 10–22.
4. Колесник М.О. Етіологічний спектр інфекцій сечової системи / М.О. Колесник, Н.М. Степанова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 3 (15). – С. 16–29.
5. Dalhoff A. Resistance surveillance studies: a multifaceted problem the fluoroquinolone example / A. Dalhoff // Infection. – 2012. – № 40 (3). – P. 239–262.
6. Schultsz C. Plasmid-mediated resistance in Enterobacteriaceae: changing landscape and implications for therapy / C. Schultsz, S. Geerlings // Drugs. – 2012. – № 72 (1). – P. 1–16.
7. Класифікація хвороб сечостатевої системи та морфологічна класифікація хвороб нирок для нефрологічної практики / М. Колесник, В. Непомнящий, І. Дудар [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. – № 2 (26). – С. 3–12.

### О.І. Чуб

#### ВИЯВЛЕННЯ ПЛАЗМІД-ІНДУКОВАНИХ ГЕННИХ МЕХАНІЗМІВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ПІЕЛОНЕФРИТ

Вивчена частота виявлення плазмід-індукованих механізмів антибіотикорезистентності, пов'язаних з виробленням генів стійкості типів TEM, SHV і CTX-M у хворих на хронічний піелонефрит. Визначено, що ген типу TEM є найпоширенішим серед хворих на піелонефрит. Встановлено, що ефективність емпіричної антибіотикотерапії залежить від наявності або відсутності генів резистентності в уропатогенних штаммах, тому що 70 % пацієнтів, які мають гени стійкості, опосередковані плазмідами, потребували подовження термінів лікування і комбінованого призначення антибіотиків.

**Ключові слова:** інфекції сечової системи, збудники, резистентність, антибіотики, плазмиди.

---

***O.I. Chub***

**FREQUENCY OF DETECTION PLASMID-MEDIATED RESISTANCE MECHANISMS IN PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS**

Data demonstrated the frequency of detection plasmid-mediated resistance mechanisms associated with development of resistance genes types TEM, SHV and CTX-M in patients with chronic pyelonephritis. The gene type TEM was the most common among patients with pyelonephritis. The efficiency of empirical antibiotic therapy depends on the presence or absence of resistance genes in uropathogenic strains as 70 % of patients with plasmid-mediated resistance genes needed to extend the treatment and combined antibiotic prescriptions.

***Key words:*** *urinary tract infections, activators, resistance, antibiotics, plasmids.*

*Поступила 11.06.13*