

STUDY OF ANTIBIOTIC RESISTANCE PHENOTYPES OF GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS ISOLATED IN UROLOGY HOSPITAL

T. Chumachenko, I. Nesvyzhska

Summary. *The article assesses the resistance phenotypes of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolated from clinical specimens of urological patients. The data indicate that more common resistant strains were among isolates of Pseudomonas aeruginosa (3 of the 8 strains) and Klebsiella pneumoniae (1 of the 10 strains). It was determined by phenotypic method that Klebsiella pneumoniae strains probably have the ability to ESBL production and Pseudomonas aeruginosa – to OXA-48 production.*

Using the results of phenotypic tests will give important information for the choice of antibiotic therapy, to explore the activity of new drugs, epidemiological monitoring, including the identification of resistance mechanisms in clinical isolates, analysis of the antibiotic prescription, the establishment of the hospital antibiotics formulary.

Key words: carbapenems, meropenem, carbapenemases, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae

УДК 616.98:579.834.114

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА

Н.В. Шепилева

Резюме. *Представлены современные данные по использованию различных схем антибиотикотерапии болезни Лайма, изучена их эффективность и установлено, что использование вобэнзима в комплексном лечении повышает его эффективность.*

Ключевые слова: *болезнь Лайма, боррелии, диагностика, этиотропная терапия, лечение*

Болезнь Лайма (БЛ) принадлежит к «новым инфекционным болезням», возбудитель которой, спирохета комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, открыт в 1982 г. По уровню заболеваемости боррелиоз занимает ведущее место среди природно-очаговых инфекций и представляет одну из важных проблем современной инфекционной патологии, лидируя по уровню заболеваемости и распространенности в большинстве стран Европы, Азии и США [1].

Изучение естественной зараженности боррелиями и официальная регистрация заболеваемости в Украине ведется с 2000 г., когда были зарегистрированы первые случаи заболевания БЛ. На сегодняшний день отмечается неуклонный рост заболеваемости как в стране, так и в Харьковском регионе, где в 2000 г. было зарегистрировано 2 случая, что составило 0,09 на 100 тысяч населения, а в 2015 г. – 228 (8,38 на 100 тыс.

населения), рост в 93,1 раза. Это можно объяснить как улучшением диагностики, так и информированностью медицинских работников и населения об этой инфекции. Установлено, что 57% населения имеют контакт с переносчиками возбудителей болезни, что определяет вероятность риска инфицирования населения [5].

Широкая распространенность БЛ и тяжесть клинического течения, обусловленная частым переходом в рецидивирующие и хронические формы, привлекает внимание медицинской общественности к этой инфекции, наиболее актуальной среди трансмиссивных природно-очаговых заболеваний Украины. Учитывая, что случаи заболевания этой инфекцией регистрируются во всех регионах, ежегодный рост их количества создает неблагоприятную эпидемическую ситуацию в стране.

Инфицированность борелиями не вызывает резких изменений в общем состоянии больного. Такие симптомы как недомогание, ломота в теле, немотивированная слабость и даже появление мигрирующей эритемы – патогномичного проявления болезни – не всегда побуждают больного обратиться к врачу. В то же время поздняя диагностика и позднее лечение способствуют возникновению рецидивных и хронических форм и в дальнейшем могут возникнуть тяжелые последствия болезни, вплоть до инвалидизации, хотя своевременная диагностика и адекватная антибиотикотерапия не гарантируют санацию организма [7]. Следует отметить, что в схемах этиотропной терапии в настоящее время антибиотики назначаются длительными курсами, с максимальными разовыми дозами. Несмотря на это, согласно многочисленным данным, хронизация инфекции наступает у больных от 3,5% до 10–13% в зависимости от используемого препарата [6,8]. Некоторые специалисты небезосновательно считают, что этому способствует внутриклеточное пребывание боррелий, особенно в случаях наличия возбудителя в труднодоступных для антибиотиков органах и тканях (ликворная система, мозговая ткань, суставы), а также способность инвазировать фибробласты и эндотелиальные клетки, что значительно усложняет этиотропную терапию, способствует длительной персистенции боррелий в организме [1]. Все это в комплексе заставляет искать новые пути повышения эффективности этиотропной терапии в лечении БЛ.

В последнее время для улучшения результатов лечения инфекционных больных используется, в частности, комплексная терапия с включением системной энзимотерапии (СЭТ). Хорошо известно, что натуральные энзимы (полиферменты) растительного и животного происхождения, которые являются составной частью вобэнзима, обладают рядом важных лечебных свойств, в частности, противовоспалительным, иммуномодулирующим, противоотечным, анальгезирующим и фибринолитическим

действием, потенцируя действие антибиотиков, снижают их токсичность и частоту побочных эффектов [4]. В связи с этим, СЭТ является важным компонентом бустер-терапии («терапии усиления») и сервис-терапии («терапии обеспечения»). При ее проведении повышается чувствительность возбудителя к антибиотикам, активируется иммунитет и продукция эндогенного интерферона и, наоборот, ограничиваются патологические проявления аутоиммунных процессов [2].

Целью нашего исследования являлось повышение эффективности лечения пациентов БЛ с использованием в комплексной терапии СЭТ.

Материалы и методы

В период эпидемиологических сезонов 2010–2014 гг. в центре по диагностике и лечению боррелиозов, который возглавляет проф. Малый В.П., на базе Харьковской областной клинической инфекционной больницы под наблюдением находилось 416 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет с диагнозом «болезнь Лайма», из них женщин было 218, мужчин – 198. Диагноз устанавливался на основании эпидемиологических (факт присасывания клеща), клинических (наличие эритемы – патогномоничного проявления болезни) и лабораторных (обнаружение методом ИФА Ig M и Ig G к *Borrelia burgdorferi* s.l. в сыворотке крови) данных. Период от укуса клеща до появления сыпи колебался от 1 до 20 дней (чаще 7–10), достоверность которого зависела от точности установления факта присасывания клеща. Хотя до 30% больных не помнили или отрицали в анамнезе укус этого переносчика.

Заболевание начиналось обычно подостро с появления небольшой болезненности, зуда, отека и покраснения на месте присасывания клеща. Больные также предъявляли жалобы на небольшую головную боль, умеренную общую слабость, недомогание, чувство стягивания и нарушение чувствительности в области укуса клеща. Объективно у 70% больных на месте присасывания клеща появлялась характерная мигрирующая кольцевая эритема кожи – основной патогномоничный клинический признак заболевания – макула ярко – красного цвета, которая постепенно центробежно распространялась. Центр пятна постепенно бледнел, а периферия в виде эритематозного кольца продолжала расширяться, достигая в диаметре от 3 до 70 см. Однако тяжесть заболевания не была связана с ее размерами. В месте начального поражения в отдельных случаях появлялись везикула и некроз ткани (первичный аффект). В пределах наружной границы иногда появлялись несколько красных колец. Кожные симптомы часто сопровождалась также мигрирующими болями в мышцах и костях, артралгией. В большинстве случаев (92%) синдром общей интоксикации был умеренно выражен. Первые симптомы

заболевания обычно ослабевали и полностью исчезали в течение нескольких дней (недель) даже без лечения.

На месте бывшей эритемы часто сохранялась повышенная пигментация и шелушение кожи. В 88% случаев проявления заболевания ограничивались поражением кожи в месте укуса клеща и слабо выраженными общими симптомами. У 2 больных гематогенно и лимфогенно боррелии распространялись на другие участки кожи, и тогда возникали вторичные эритемы, при которых в отличие от основной – нет первичного аффекта.

Эритема нередко сопровождалась регионарным лимфаденитом (82% больных), реже – лимфаденопатией. Лимфатические узлы увеличивались в размерах, были незначительно болезненными при пальпации.

У пациентов с мигрирующей эритемой в 21% имел место локальный болевой синдром в месте укуса иксодового клеща, что может быть одним из проявлений поражения периферической нервной системы: миалгии, невралгии, регионарные к месту присасывания клещей. В зоне расстройств также возникало онемение. Появлялась слабость отдельных групп мышц, снижение рефлексов. Симптомы воспаления носили нестойкий характер и довольно быстро исчезали после этиотропного лечения.

Согласно нашим наблюдениям, температура тела была обычно субфебрильной, а в ряде случаев нормальной. Только у 3 заболевших, у которых в анамнезе укус был клеща в районах Прикарпатья и Крыма при наличии эритемы наблюдалось повышение температуры тела до фебрильных цифр в течение 2–7 дней.

При безэритемных формах заболевание часто манифестировало с характерных проявлений для этой стадии болезни и протекало тяжелее, чем у больных с эритемами. Это обусловлено отсутствием местной воспалительно-аллергической реакции в виде мигрирующей эритемы и соответственно более быстрой и значительной диссеминацией возбудителя.

Признаки, указывающие на возможное поражение оболочек мозга, появлялись рано, когда еще сохраняется эритема кожи у 2-х больных: головная боль, тошнота, гиперестезия, ригидность затылочных мышц. При этом они не сопровождалась синдромом воспалительных изменений цереброспинальной жидкости. У 1 наблюдаемой нами больной, а по литературным данным у 1/3 больных [8], наблюдались признаки умеренной энцефалопатии, включающей расстройство сна, концентрации внимания и выраженную эмоциональную лабильность.

В течение нескольких недель от момента заражения появлялись признаки поражения сердца, которые не имели характерных черт. Чаще это были атриовентрикулярная блокада (I или II степени, иногда полная), внутрисердечные нарушения проводимости, нарушения ритма. В некоторых случаях развивались диффузные поражения сердца, включая мио- и перикардит, дилатационную миокардиопатию или панкардит.

Поражения суставов боррелиозной этиологии колеблются от 2 до 10% в зависимости от географического региона. Вовлечение их в патологический процесс большей частью встречалось в безэритемной форме и характеризовалось проявлениями интермиттирующего и мигрирующего реактивного артрита, сопровождающегося болезненностью, гиперемией, возможным припуханием. Обычно в процесс вовлекались крупные суставы той конечности, где отмечалось присасывание клеща, что свидетельствовало о факте местного распространения боррелий из первичного очага в коже. При повторных обострениях в процесс вовлекались другие суставы и периартикулярные ткани, что сопровождалось болями в костях, мышцах, сухожилиях. Без этиотропного лечения артрит принимал хроническое непрерывное или рецидивирующее течение. При биопсии синовиальной оболочки обнаруживались отложения фибрина, гипертрофия ворсинок, пролиферация сосудов и выраженная плазмоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация.

Одним из проявлений диссеминации *B. burgdorferi sensu lato* являлось поражение печени, получившее название Лайм-гепатит. Признаки ее поражения включали чувство тяжести в правом подреберье, легкие диспептические расстройства, умеренное увеличение печени, чаще – умеренные изменения функциональных проб. Так, повышение уровня АСТ регистрировали у 6% больных, АЛТ – у 19%, билирубина – у 3%.

Поздние поражения нервной системы проявлялись хроническим энцефаломиелитом, спастическим парапарезом, атаксией, стертыми расстройствами памяти, хронической аксональной радикулопатией. Наблюдались полинейропатия с корешковыми болями и дистальными парестезиями. Больные отмечали головную боль, повышенную утомляемость, ухудшение слуха. Поражения кожи проявлялись в виде распространенного дерматита, атрофического акродерматита и склеродермоподобных изменений.

Первую стадию – ранней локализованной инфекции диагностировали у 59,5% больных, вторую – диссеминации возбудителя – у 25,3% и третью – персистирующей инфекции – у 15,2% больных (рис. 1).

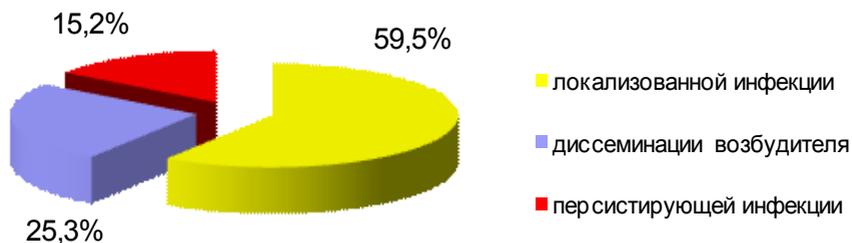


Рис. 1. Распределение больных по клиническим стадиям БЛ

Для этиотропного лечения БЛ использовали антибиотики широкого спектра действия следующих фармакологических групп: цефалоспорины третьего поколения, тетрациклины, макролиды. Схемы терапии БЛ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Схемы этиотропного лечения БЛ

Антибиотик	Разовая доза	Кратность применения (в сутки)	Длительность курса (дни)	
			При остром течении	При хроническом течении
Цефтриаксон	0,5	2	14	21
Доксициклин	0,1	2	14	–
Азитромицин	0,5	1	6	12

К сожалению, в настоящее время достаточно трудно определять чувствительность боррелий к антибиотику в связи со сложностями в изоляции возбудителя, особенно в случаях хронического течения болезни. Схемы этиотропной терапии с целью лечения БЛ в настоящее время назначаются, как отмечалось, длительными курсами с максимальными разовыми дозами. При назначении этиотропной терапии пациентам выбор антибиотика основывался не только на фармакокинетических свойствах препарата, но и степени органических поражений, длительности заболевания, клинической формы, состояния больного, его преморбидного фона. При этом всегда важно учитывать, что исчезновение клинических проявлений болезни не всегда является выздоровлением с полной элиминацией возбудителя так как, учитывая особенности течения БЛ, отсутствие клинических признаков после проведенной терапии еще не свидетельствует о прекращении инфекционного процесса. Проанализированные ближайшие и отдаленные результаты этиотропного лечения пациентов с БЛ в наших исследованиях представлены на рис. 2.

В наших наблюдениях монотерапия указанными выше антибактериальными препаратами была эффективной у 86,3%. Но 13,7% больных обращались за медицинской помощью повторно в связи с возникновением жалоб, обусловленных переходом болезни в следующую, рецидивирующую стадию, с вовлечением в процесс нервной системы как центральной, так и периферической, кожи, сердечно-сосудистой системы, суставов. Необходимо отметить, что выше указанные симптомы и синдромы были как изолированные, так и комбинировались в разных сочетаниях. Так, в частности, у больной с хроническим атрофическим акродерматитом был диагностирован миокардит.

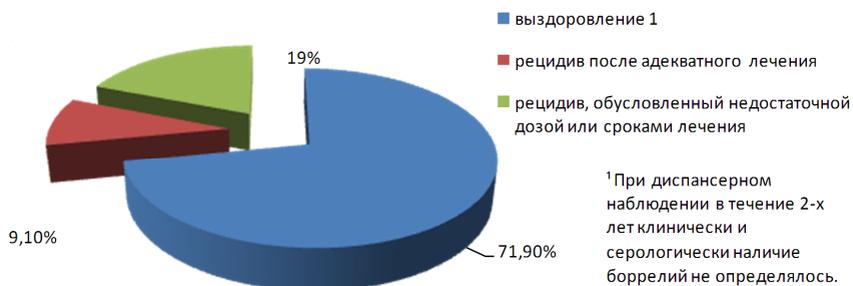


Рис. 2. Результаты этиотропного лечения пациентов с БЛ

Соотношение клинических проявлений болезни представлено на рис. 3.



Рис. 3. Клинические проявления на стадии диссеминации возбудителя (n = 117)

Представленные результаты этиотропного лечения показывают, что назначение антибиотиков даже достаточно продолжительными курсами, не всегда определяют ожидаемый благоприятный исход (появляются рецидивы, а затем и хронические формы). В связи с этим, в комплексной терапии использовался вобэнзим. Опытную группу составил 87 больных, которые наряду со стандартной терапией цефтриаксоном по 1,0 г 2 раза в день внутримышечно получали вобэнзим по 20 таблеток в сутки в 4 приема в течение 14 дней внутрь. Контрольную группу составили 96 больных БЛ, которым была назначена терапия только цефтриаксоном в той же дозе и таким же курсом. Группы были равнозначными по гендерному и возрастному признакам.

Для определения эффективности предложенных схем терапии были включены следующие основные критерии: сроки элиминации мигрирующей эритемы, продолжительность синдрома общей интоксикации, наличие

побочного действия лекарственных средств, исходы болезни, которым уделялось особое внимание. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты эффективности лечения больных

Основные клинические признаки и последствия болезни	Продолжительность (в сутках)	
	Контрольная группа (n=96)	Опытная группа (n=87)
Продолжительность мигрирующей эритемы*	8,3±1,2	5,1±1,1
Продолжительность боли и зуда	5,3±1,7	3,4±0,9
Общая слабость*	5,3±0,4	3,2±0,7
Снижение работоспособности	4,9±0,3	4,1±0,9
Ломота в теле	4,4±0,1	3,9±0,8
Головная боль	3,7±0,2	3,6±1,1
Нарушения сна	3,7±0,7	2,9±0,2
Нарушения аппетита	3,1±0,9	2,7±0,8
Наличие побочного действия лекарственных средств (в %)	6%	-
Частота выздоровления (в %)	87,9%	95,2%
Частота рецидивных и хронических форм (в %)	12,1%	4,8%

*Примечание : $P < 0,05$

Проведенные исследования показали, что клещевая эритема у больных опытной группы в большинстве случаев исчезала на 4-5 сутки после лечения (в среднем на 5,1 день), а у больных контрольной группы – на 8 сутки и позже (максимум – до 17 суток от начала лечения).

Сравнивая сроки исчезновения субъективных признаков клещевой эритемы – боли и зуда можно отметить, что эти симптомы исчезали у всех пациентов опытной группы на 3-4 сутки от начала лечения, тогда как в контрольной группе – на 6-е сутки.

В процессе лечения учитывали побочное действие лекарственных средств, которое наблюдалось только у пациентов, лечившихся цефтриаксоном (4 человека). Возникшие диспепсические явления проявлялись тошнотой, тяжестью в эпигастрии, ухудшением аппетита. У одного пациента возникала аллергическая реакция на 3-й день лечения, которая характеризовалась зудом кожи и уртикарных экзантемой на животе, которые были купированы приемом кларитина. В параллельной группе побочные действия не наблюдались, что, возможно, связано с приемом вобэнзима, который нивелировал побочные действия антибиотиков [3].

Конечные результаты лечения оказались лучше у пациентов, принимавших в комплексном лечении вобензим, где выздоровление наблюдалось в 95,2% случаев, тогда как в I группе сравнения в 87,9%, а у остальных больных заболевание приобрело рецидивирующее и хроническое течение. Исходя из сводных данных табл. 2, процент рецидивов при комплексном лечении с использованием вобэнзима был достоверно ниже ($p < 0,05$).

Выводы

1. Продолжается рост заболеваемости БЛ на всех континентах, в странах Америки, Европы, том числе и в Украине.
2. Течение болезни в большинстве случаев протекает с типичной клинической симптоматикой в виде мигрирующей эритемы на коже в месте укуса клеща, позволяющей поставить диагноз в ранние сроки болезни.
3. Достаточно высокий процент рецидивных и хронических форм БЛ (18,2%) является обоснованием назначения СЭТ в комплексной терапии, способствующей потенцированию действия антибиотиков, положительно влияет на исходы терапии: способствует повышению эффективности лечения, уменьшению частоты развития рецидивов и улучшению переносимости антибактериальной терапии.
4. При острых формах БЛ препарат вобэнзим (№ UA/2842/01/01 от 08.07.2015. Приказ № 418 от 08.07.2015, производитель Мукос Фарма Гмбх, Германия), который включается в схему комплексной терапии в суточной дозе 20 табл. в 4 приема в течение курса приема антибиотиков.
5. Достигнутый терапевтический и экономический эффект позволяет рекомендовать использование СЭТ в лечебной практике.

Литература

1. Малый В.П. Системный клещевой боррелиоз (болезнь Лайма). Уч. пособие / В.П. Малый, И.С. Кратенко. – Харьков : Фолио, 2006. – 127с.
2. Опыт и перспективы системной энзимотерапии / Под ред. В.Н. Коваленко // Сборник рефератов научных статей – К. :ФАДА,ЛТД – 2003. – 119с.
3. Пат. № 71848 (UA) МПК (2012.01) А61Р 17/00/ Спосіб лікування Хвороби Лайма / В.П. Малий, UA, Н.В. Шепилева, UA; Харківська МАПО (UA) – u 2012 01186; Звявл. 06.02.2012; Опубл. 25.07.12, Бюл. № 14.
4. Стернин Ю.И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии : пособие для врачей / Ю.И. Стернин, И. Б. Михайлов – СПб.: ИнформМед, 2010. – 37с.
5. К вопросу об изучении новых природноочаговых инфекций в Харьковской области / Л.В. Ткаченко, В.А. Наглов, В.А. Гриненко [и др.] // Мат. наук.-практ конф. «З питань особливо небезпечних інфекцій». м. Іллічівськ, 21-23 вересня. – 2005 р. – С. 95–96.
6. Современные представления о диагностике и лечении клещевых инфекций / А. Н. Усков, О. А. Бургасова, Н. Е Гринченко [и др.] // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: Тез. докл. Российской научно-практической конференции. – СПб., 2006. – С. 71–83.

7. Diagnosis and treatment of Lyme disease / R.L. Barraton, J.W. Whiteside, M.J. Hovan [et al.] / Mayo Clin. Proc. – 2008. – V. 83, N 5. – P. 566–571.

8. Cameron D.J. Clinical trials validate the severity of persistent Lyme disease symptoms / D.J. Cameron // Med. Hypotheses. – 2009. – V. 72, N 2. – P. 153–156.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ЛАЙМА

Н.В. Шепилєва

Резюме. Подані сучасні дані по використанню різних схем антибіотикотерапії хвороби Лайма, вивчена їх ефективність і встановлено, що використання вобензиму в комплексному лікуванні підвищує його ефективність.

Ключові слова: хвороба Лайма, борелії, діагностика, етіотропна терапія, лікування

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF LYME DISEASE

N.V. Shepylieva

Summary. Recent research into the various accepted treatments for Lyme Disease has shown that some treatments are more effective than others, and that the most effective, according to our research, is the use of antibiotics and enzymes together.

Key words: Lyme disease, boreliyi, diagnosis, causal treatment

УДК 616.98:578.828ВІЛ:616.36-002(477.63)

ПОШИРЕНІСТЬ КОІНФЕКЦІЇ ВІЛ/ГЕПАТИТ У ДНІПРОПЕТРОВСЬКУ

Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко,
О.В. Шевельова, К.Ю. Литвин, Г.О. Ревенко,
О.О. Лесніча, О.І. Маштак, К.А. Носенко

Резюме. В статті показано рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію у Дніпропетровську та ступінь поширеності коінфекції ВІЛ/гепатит у загальній структурі захворюваності серед хворих на ВІЛ-інфекцію. Виконання державної та обласної програм надання медичної допомоги хворим на хронічні вірусні гепатити сприяє поліпшенню ситуації, покращенню якості життя та зменшенню рівня летальності серед хворих на ВІЛ /гепатит. Рівень поширеності коінфекції ВІЛ/гепатит не рахується на національному рівні, а лічиться лише як ВІЛ-інфекція, що, не узагальнюється у показнику поширеності хронічних вірусних гепатитів в Україні, що, в свою чергу, обмежує доступ хворих до якісної медичної допомоги. Завдяки виконанню програм, забезпечено противірусним лікуванням 39 хворих з коінфекцією ВІЛ/гепатит С та отримують лікування 107 хворих з коінфекцією ВІЛ / гепатит В (у складі АРТ).

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, коінфекція ВІЛ / гепатит, ХВГВ, ХВГС