

УДК 616.61-002.3-036.1-085.33+615.015.8



ЧУБ О.І., БІЛЬЧЕНКО О.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

ВИЯВЛЕННЯ ПЛАЗМІД-ІНДУКОВАНИХ ГЕНІВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ Й БЕЗ НЬОГО

Вступ

Інфекції сечової системи (ІСС) є найбільш поширеною групою інфекційних захворювань, переважно за рахунок хронічного пієлонефриту (ХП), на частку якого в структурі вказаної групи хвороб припадає понад 90 % випадків [1]. В Україні ХП посідає друге місце серед усіх причин, що призводять до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) [2]. У США на частку ІСС припадає понад 100 000 госпіталізацій щорічно, найчастіше з приводу пієлонефриту [6].

На тлі супутнього цукрового діабету (ЦД) ХП діагностується практично в кожного четвертого хворого, що у 2–3 рази частіше, ніж у загальній популяції [3, 4].

Препаратами емпіричної терапії ХП є β -лактами та фторхінолони, і зростаюча резистентність до них уропатогенів обмежує терапевтичні можливості [6, 7]. Основним механізмом резистентності до β -лактамів є вироблення β -лактамаз. Протягом останніх років збільшується кількість штамів мікроорганізмів, що мають плазмідні β -лактамази розширеного спектра дії (β ЛРС) [7, 8]. Більшість штамів, що продукують ці ферменти, також проявляють корезистентність до триметоприму, фторхінолонів і аміноглікозидів [9].

Метою нашого дослідження було вивчити поширеність плазмід-індукованих β ЛРС серед хворих на ХП із супутнім ЦД 2-го типу й без нього та виявити фактори, що можуть сприяти колонізації сечового тракту β ЛРС-продукуючими бактеріями.

Матеріали та методи

Було обстежено 105 хворих на ХП: 72 пацієнти (І група) без супутнього ЦД 2-го типу, 32 хворі (ІІ

група) — із супутнім ЦД 2-го типу. Серед обстежених були 91 (86,7 %) жінка й 14 (13,3 %) чоловіків, середній вік становив $56,9 \pm 1,7$ року. Серед обстежених у 21 (20 %) хворого на ХП було діагностовано І стадію ХНН, у 28 (26,7%) — ІІ стадію, ІІІ стадію ХНН мали 27 (25,7 %) пацієнтів, ІV — 29 (27,6 %). Для визначення стадії ХНН ми використовували класифікацію хвороб для нефрологічної практики згідно з наказом МОЗ України № 65/462 від 30.09.03 та рішенням 4-го з'їзду Української асоціації нефрологів (2013) [5]. Ступінь порушення функції нирок оцінювали шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації, що здійснювали за формулою СКД-ЕРІ (KDIGO, 2012).

Методи обстеження включали:

1. Методи оцінки стану хворого й верифікації діагнозу (збір анамнезу, загальний огляд, лабораторні та інструментальні методи) проводилися згідно з чинними рекомендаціями [1].

2. Методи оцінки ефективності антибіотикотерапії вивчалися в динаміці клінічних симптомів і лабораторних показників.

Адреса для листування з авторами:

Чуб Ольга Ігорівна
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58, кафедра терапії та нефрології, Харківська медична академія післядипломної освіти
E-mail: o.chub@mail.ru

© Чуб О.І., Більченко О.В., 2014

© «Нирки», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

3. Методи оцінки резистентності *in vitro* — проводився посів сечі на флору й чутливість до антибактеріальних препаратів.

4. Методи дослідження плазмід-індукованих механізмів резистентності полягали в діагностиці генів TEM, SHV і CTX-M, що кодують вироблення βЛРС, шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР проводили за стандартною схемою за допомогою програмованого термоциклера «Терцик-2» фірми «ДНК-технологія» [11].

Результати

Серед обстежених 105 хворих у 22 (20,9 %) виявилися гени резистентності: 11 (36,7 %) генів blaTEM, 11 (36,7%) — blaCTX-M і 8 (26,7%) — blaSHV. У першій групі частота виявлення βЛРС становила 27,4 %, у другій групі — 31,3 %. Типи виявлених генів по групах подані на рис. 1.

Аналіз виявлення плазмідних βЛРС залежно від статі та віку показав, що серед чоловіків питома вага генів резистентності становила 14,3 %, серед жінок — 30,8 %. Залежно від віку встановлено, що в пацієнтів віком понад 55 років частота колонізації βЛРС-продукуючими бактеріями вірогідно вища, ніж у пацієнтів віком до 55 років (37,9 проти 12,8 %, $p < 0,05$). Подібна тенденція спостерігається у хворих на ХП як із супутнім ЦД 2-го типу, так і без нього (рис. 2).

При проведенні аналізу поширеності плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих із різними стадіями ХХН виявлено тенденцію до збільшення колонізації сечового тракту βЛРС-продукуючими бактеріями при прогресуванні ХХН. Так, у хворих із ХХН I ст. частота виявлення генів резистентності становила 9,5 %, з ХХН II ст. — 17,9 %, ХХН III ст. — 44,4 % ($p < 0,05$), а в пацієнтів із вираженою нирковою

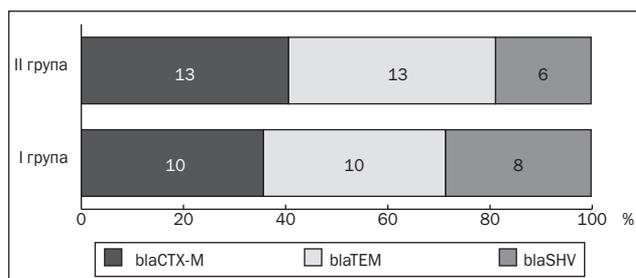
недостатністю ХХН IV ст. — 37,9 % ($p = 0,07$). У хворих на ХП із супутнім ЦД 2-го типу питома вага генів резистентності на початкових стадіях ниркової недостатності була дещо вищою, проте вірогідних відмінностей між групами не виявлено (рис. 3).

З метою підвищення ефективності антибіотикотерапії проводиться пошук факторів ризику, що можуть сприяти колонізації сечового тракту бактеріями з плазмідними βЛРС. Ми проаналізували тривалість хронічного пієлонефриту, факт стаціонарного лікування протягом року та прийом антибіотиків у зв'язку з наявністю генів резистентності. Встановлено, що тривалість ХП понад 10 років, випадок стаціонарного лікування протягом року та прийом антибіотиків з різних причин у поточному році вірогідно пов'язані з виявленням плазмід-індукованих βЛРС (рис. 4).

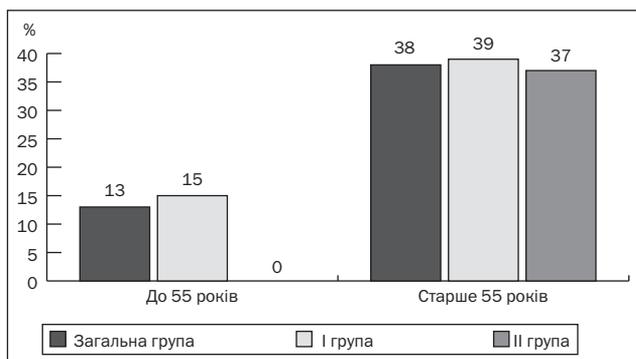
Обговорення результатів

Резистентність до β-лактамів, обумовлена плазмід-індукованими βЛРС, зростає, особливо протягом останніх 20 років. Згідно з даними річного звіту Європейського товариства з епідагляду за антимікробною резистентністю (EARS-Net) за 2013 рік, поширеність βЛРС серед клінічних штамів *E.coli* та *K.pneumoniae*, резистентних до 3-ї генерації цефалоспоринів, варіює в межах 85–100 % [7, 12]. У нашому дослідженні виявлення плазмід-індукованих βЛРС становило 26,1 %, серед яких типи TEM і CTX-M були найпоширенішими.

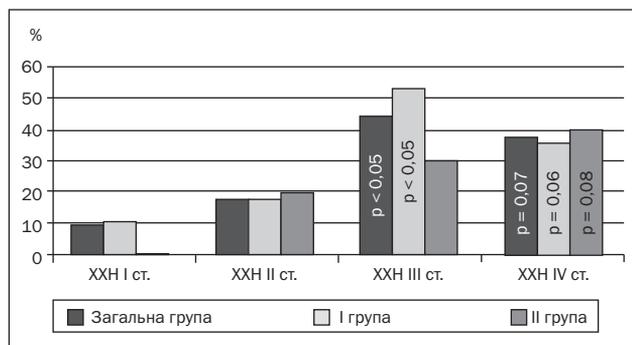
Згідно з дослідженнями, до факторів ризику колонізації або інфекцій, спричинених βЛРС-



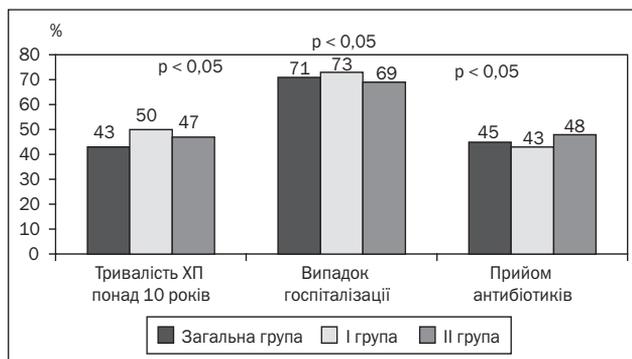
Рисунік 1. Типи βЛРС в обстежених хворих



Рисунік 2. Виявлення βЛРС залежно від віку



Рисунік 3. Виявлення βЛРС залежно від стадії ХХН



Рисунік 4. Фактори ризику колонізації βЛРС

продукуючими організмами, можна віднести: чоловічу стать; вік 65 років і більше; випадок недавньої госпіталізації; лікування в попередні 3 місяці цефалоспоридами, пеніцилінами та фторхінолонами; захворювання простати; деменція; діабет [13–15]. При аналізі отриманих даних встановлено, що в жінок питома вага генів резистентності була дещо вищою, ніж у чоловіків (30,8 проти 14,3 %); у віковому діапазоні старше 55 років колонізація βЛРС-продукуючими бактеріями вірогідно зростає (37,9 проти 12,8 %, $p < 0,05$); тривалість ХП більше 10 років, випадок госпіталізації та прийом антибіотиків у поточному році вірогідно пов'язані з наявністю βЛРС; хворі з нирковою недостатністю (ХХН, IV стадія) мають вірогідно вищу питому вагу генів резистентності ($p < 0,05$ для пацієнтів із ХХН III ст. та $p = 0,07$ для хворих із ХХН IV ст.); проте виявлення генів резистентності у хворих на ХП із супутнім ЦД 2-го типу та без нього вірогідно не відрізняється (31 проти 27 %).

Наявність генів стійкості серед уропатогенів свідчить про високу швидкість поширення за допомогою плазмід. Тому суворе дотримання рекомендацій щодо призначення та дозування антибактеріальних препаратів, ідентифікація βЛРС-продукуючих бактерій є необхідним засобом запобігання поширенню мультирезистентності.

Висновки

1. Поширеність плазмід-індукованих механізмів резистентності серед хворих на ХП становить 26,1 %.

2. β-лактамази типів TEM і CTX-M — найпоширеніші механізми антибіотикорезистентності в нашому дослідженні, вони виявляються з однаковою частотою — 36,7 %.

3. До факторів, що можуть сприяти колонізації сечового тракту βЛРС-продукуючими бактеріями, можна віднести: вік 55 років і більше, наявність ХХН III та IV стадій, тривалість захворювання понад 10 років, факт стаціонарного лікування упродовж останнього року, прийом антибіотиків із різних причин у поточному році.

Конфлікт інтересів. При підготовці матеріалів до публікації автори не отримували гонорарів і не мали іншої матеріальної зацікавленості.

Список літератури

1. Колесник М.О. 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. Колесник М.О. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк, С.С. Николаєнко // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — № 3(39). — С. 3-14.
3. Колесник Н.А. Почка и диабет: от понимания проблемы к своевременной и адекватной терапии / Н.А. Колесник // Здоров'я України. — 2009. — № 13-14. — С. 13-15.
4. Переверзев А.С. Особенности инфекций мочевых путей у пациентов с сахарным диабетом / А.С. Переверзев // Здоров'я України. — 2008. — № 8. — С. 10-11.
5. Колесник М.О. Класифікація хвороб сечової системи для нефрологічної практики / М.О. Колесник, І. Дудар, Н. Степанова [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — № 4(40). — С. 3-7.
6. Grabe M. Guidelines on Urological Infections // European Association of Urology. — 2013.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). — Stockholm: ECDC, 2013.
8. Gibold L. Four-year epidemiological study of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a French teaching hospital / L. Gibold // Clin. Microbiol. Infect. — 2014. — № 20(1). — P. 20-26.
9. Rawat D. Extended-spectrum β-lactamases in Gram Negative Bacteria / D. Rawat // J. Glob. Infect. Dis. — 2010. — № 2(3). — P. 263-274.
10. Dalhoff A. Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use / A. Dalhoff // Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. — 2012. — ID 976273. — P. 1-37.
11. Arnfinn Sundsfjord. Genetic methods for detection of antimicrobial resistance / Arnfinn Sundsfjord // Dahlapmis. — 2004. — № 12. — P. 815-837.
12. Sader H.S. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012 / H.S. Sader, Farrell D.J., Flamm R.K. [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2014. — № 43(4). — P. 328-334.
13. Kang C.I. Epidemiology and Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum β-Lactamase Producing Escherichia coli Strains / C.I. Kang, Y.M. Wi, M.Y. Lee [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2012. — № 50(2). — P. 312-317.
14. Huijbers P.M. Extended-spectrum and AmpC β-lactamase-producing Escherichia coli in broilers and people living and/or working on broiler farms: prevalence, risk factors and molecular characteristics / Huijbers P.M., Graat E.A., Haenen A.P. [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 2014. — № 69(10). — P. 2669-2675.
15. Valenza G. Extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli as intestinal colonizers in the German community / Valenza G., Nickel S., Pfeifer Y. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2014. — № 58(2). — P. 1228-1230.

Отримано 19.10.14 ■