

© Шіфріс І.М., Дудар І.О., Крот В.Ф., Кругліков В. Т., Алексєєва Н.Г.,
Нечипорук Т.М., Григор'єва Є. М., 2015

УДК: 616.61–036.12.616.157-078]-039.1-036.8

І.М. ШІФРІС¹, І.О. ДУДАР¹, В.Ф. КРОТ¹, В. Т. КРУГЛІКОВ¹, Н.Г. АЛЕКСЄЄВА²,
Т.М. НЕЧИПОРУК², Є. М. ГРИГОР'ЄВА²

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ГРАМПозитивної МІКРОФЛОРИ, ВИДІЛЕНОЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК VД СТАДІЇ: ПОШИРЕНІСТЬ І НАСЛІДКИ

*I.M. SHIFRIS¹, I.O. DUDAR¹, V.F. KROTI, V.T. KRUGLIKOV¹, N.G.ALEKSIEVA²,
T.N. NECHYPORUK², E. M. GRIGORJEVA²*

ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF GRAM POSITIVE BACTERIA ISOLATED IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES STAGE 5 D: PREVALENCE AND OUTCOMES

¹Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

²Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Scientific and Practical Center of Nephrology and Dialysis

Ключові слова: гемодіаліз, перитонеальний діаліз, нирково-замісна терапія, пацієнти, резистентність, колонізація, антибіотики, бактеріальні інфекції, штами.

Key words: hemodialysis, peritoneal dialysis, patients, renal replacement therapy, resistant, colonization, antibiotics, bacterial infection, strains.

Резюме. Бактеріальні інфекції у пацієнтів з хронічною захворюванням нирок V Д ст. (ХБП V Д ст.) асоціюються з високим ризиком госпіталізації та смерті.

Цель исследования: изучить спектр условно-патогенных бактерий, их антибиотикорезистентность, и связь носительства с показателями госпитализации и смертности взрослых пациентов с ХБП V Д ст.

Материал и методы. Нами проведено когортное проспективное открытое рандомизированное исследование, в которое было включено 146 пациентов с ХБП V Д ст. (118 ГД и 28 ПД пациентов). Исследование проведено в два этапа. На первом этапе было проведено микробиологическое скрининговое исследование. Материалом для исследования были мазки со слизистых оболочек носа и зева, а также влажные мазки с кожи в области доступа для диализа. На втором этапе исследования пациенты были рандомизированы на две группы: в первую (n=61) включены пациенты с идентифицированной колонизацией MRSA и VRE, вторую - составили больные, у которых констатирована колонизация другими условно-патогенными бактериями (n=85). Группы были репрезентативны по полу, возрасту, типу поражения почек, модальности почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Микробиологическое обследование проводилось путем посева материала на твердые питательные среды. Конечными точками были общее количество случаев госпитализации и смертности, которые оценивались на протяжении 24 месяцев с момента рандомизации.

Результаты. Колонизация того или иного биотопа условно-патогенными бактериями была констатирована у 100% пациентов. Всего выделено 347 штаммов грамположительных бактерий: 284 и 63 при обследовании ГД и ПД пациентов, соответственно. Без статистического отличия в зависимости от модальности диализа около 20% штаммов микроорганизмов были резистентными к 10 и более антибиотикам. MRSA колонизация была выявлена у 49 (33,6%) пациентов (37/31,4% и 12/42,9% ГД и ПД больных, соответственно; p=0,246). VRE колонизация констатирована у 12 пациентов (10/8,5% и 2/7,1% ГД и ПД пациентов, соответственно; p=0,81). За время мониторинга зарегистрировано 70 эпизодов госпитализации. Не зависимо от модальности ПЗТ, достоверно большее количество случаев имело место среди пациентов первой группы (39/64% против 31/36,5%; $\chi^2=10,733$, p=0,001). Удельный вес умерших среди пациентов первой группы в три раза превышал аналогичный показатель второй (9/14,8% против 4/4,7%; $\chi^2=4,42$, p=0,0355). Относительные риски госпитализации и смертности, при наличии колонизации MRSA/VRE, увеличивались в 1,75 (95% ДИ: 1,25-2,5) и 3,14 (95% ДИ: 1,01-9,7) раза.

Заключение. Установлено, что колонизация MRSA/VRE у взрослых пациентов с ХБП V Д стадии является маркером риска и предиктором отрицательного клинического прогноза. Констатировано, что в популяции пациентов с ХБП V Д стадии модальность ПЗТ не оказывает существенного влияния на частоту негативных последствий, в частности на частоту госпитализации и смертности.

Summary. Bacterial infections in chronic kidney disease stage V D (CKD V D st.) patients are associated with increased risk of hospitalization and death.

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@mail.ru

The aim was to study of opportunistic pathogenic bacteria spectrum, their antibacterial resistance and the correlation between carriage and hospitalization and mortality rate in adult patients with CKD V D st.

Materials and methods. This prospective cohort, open-label, randomized, two-phase study included 146 patients with CKD V D st., 118 of whom were treated by hemodialysis (HD) and 28 by peritoneal dialysis (PD). The microbiological screening was conducted in the first stage. The examined material was throat/nose swabs and wet smears from skin of dialysis access site. On the second stage all patients were randomized on two groups: the group 1 (n=61) included patients with identified MRSA / VRE colonization and group 2 (n=85) included patients with colonization of other strains of opportunistic pathogenic bacteria. The groups were representative according to gender, age, type of kidney affections and renal replacement therapy (RRT) modality. The microbiological examination consisted of inoculation of hard medium by examined material. The end points were total amount of hospitalization and death events evaluated for 24 months after randomization.

Results. The colonization of some biotype of opportunistic pathogenic bacteria was established in 100% of patients. In total were isolated 347 strains of gram-positive bacteria: 284 and 63 in HD and PD patients, respectively. Without statistical significance approximately 20% of microorganism strains were resistant to 10 and more antibiotics according to dialysis modality. The MRSA colonization was identified in 49 (33.6%) patients (37/31.4% and 12/42.9% of HD u PD patients, respectively; $p=0,246$). The VRE colonization was established in 12 patients (10/8.5% and 2/7.1% of HD and PD patients, respectively; $p=0.81$).

The 70 hospitalization episodes were recorded during monitoring period. The significant majority was established in group 1 of patients (39/64% vs. 31/36.5 %; $\chi^2=10.733$, $p=0,001$) irrespective of RRT modality. The specific share of dead persons in group 1 was in three times more than such share in group 2 (9/14.8% vs. 4/4.7 %; $\chi^2=4.42$, $p=0.0355$). The relative risks of hospitalization and death in the presence of MRSA/VRE colonization increased in 1.75 (95% CI: 1.25-2.5) and 3.14 (95% CI: 1.01-9.7) times.

Conclusion. In this study was demonstrated that MRSA/VRE colonization in adult patients with CKD V D st. is a risk marker and a predictor of negative clinical prognosis. The RRT modality hadn't significant effect on rate of negative consequences, particularly on rate of hospitalization and death in population of CKD V D st. patients.

ВСТУП. Інфекційні захворювання, зокрема інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПМД), залишаються однією з провідних причин смерті населення та значного споживання ресурсів. Складності оцінки фактичних збитків від ІПМД визначаються значним недообліком випадків за даними офіційної реєстрації та відсутністю достовірної інформації. Серед інших аспектів загально-визнаними є недостатньо високий рівень розвитку інфраструктури, обмеженість та труднощі лабораторної діагностики, брак кваліфікованих медичних кадрів. Економічний збиток, що заподіюється ІПМД, обчислюється в США - 4,9 млрд. доларів, в Великобританії - 1 млрд. фунтів стерлінгів щорічно. За іншими даними, ІПМД в США пов'язані з 99000 смертями та матеріальними затратами в 33 млрд. доларів щорічно [16, 17]. Вартість перебування в лікарні дорослого пацієнта з ІПМД приблизно на 43 000 доларів дорожче, ніж пацієнта без ІПМД (\$ 52096 проти \$ 9377). В країнах Європи щорічно понад 37000 випадків смерті асоціюються з ятрогенними інфекціями [10, 14, 17].

Щорічне зростання цієї категорії інфекцій є неминучим наслідком прогресу та актуальною проблемою охорони здоров'я усіх країн світу. Фактори ризику виникнення ІПМД мають часткові відмінності в залежності від рівня життя населення. Відповідно до результатів проведених досліджень незалежними факторами ризику ІПМД є: вік понад 65 років, перебування в відділеннях інтенсивної терапії, госпіталізація терміном понад 7 діб, використання інвазивних пристроїв (центрального венозного катетерів (ЦВК), сечового катетера, ін-

тубаційних та трахеостомічних трубок). Колонізація умовно-патогенною або резистентною флорою значно підвищує ризик інфекцій при проведенні інвазивних лікувальних та діагностичних процедур. Доведеними факторами ризику є і наступні стани: імуносупресія; важкі коморбідні захворювання; нейтропенія; застосування антацидів, що знижують бар'єрну функцію шлунка; застосування антибіотиків (пригнічення власної флори і зниження колонізаційної резистентності); повторні гемотрансфузії.

Додатковими факторами, що впливають на поширеність ІПМД в країнах з середнім та низьким рівнями доходів, відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, є: низька вага при народженні, парентеральне харчування, наявність двох або більше захворювань [10,17].

Однією з найважливіших особливостей ІПМД є збудники, які відрізняються своєю стійкістю до антибактеріальних препаратів, що традиційно застосовуються для лікування бактеріальних інфекцій. За останні роки ріст резистентності мікроорганізмів і усвідомлення несприятливих медичних та економічних наслідків цього факту істотно змінилися, що знаходить відображення в більшості національних та міжнародних керівництв з антимікробної терапії. Проблема посилюється й браком принципово нових АБ препаратів, здатних подолати зростання резистентності.

Інфекції, викликані резистентними штамми мікроорганізмів (МО), супроводжуються підвищенням смертності. Більша частина наявних даних щодо частоти інфекцій, викликаних резис-

тентними МО, стосується країн з високим рівнем доходу. За даними дослідження Центру по контролю та профілактиці захворювань США інфекції, викликані антибіотикорезистентними бактеріями, щорічно виникають майже у 2 мільйонів пацієнтів. Принаймні 23 000 смертей безпосередньо обумовлені цією категорією інфекцій. В країнах Європи наслідком бактеріальних інфекцій спричинених полірезистентними збудниками є понад 25 тис. летальних випадків щорічно [9, 10, 19].

Поширеність полірезистентної флори суттєво різниться в залежності від типу лікувального закладу, профілю відділення та контингенту хворих. Полірезистентні МО найбільш часто виділяються від пацієнтів з важкою соматичною хронічною патологією. Результати багаточисельних досліджень демонструють значно вищий відсоток інфекційних ускладнень, викликаних резистентними штамми МО, в популяції пацієнтів з ХХН ВД стадії, ніж у загальній. Зокрема, на долю ГД пацієнтів США припадає понад 15% інвазивних інфекцій, обумовлених метицилін-резистентним *S. aureus* (MRSA). Результати моніторингу Центру по контролю та профілактиці захворювань США свідчать, що ризик виникнення MRSA інфекції у ГД хворих є в 100 разів вищим, ніж в загальній популяції [9, 11]. Результати нещодавно опублікованого мета-аналізу 38 досліджень ще раз продемонстрували роль колонізації резистентними МО в розвитку інфекційних ускладнень в ГД популяції. Частота останніх складала 19% серед колонізованих MRSA проти 2% серед не колонізованих [24]. Не менш актуальною проблемою в популяції пацієнтів з ХХН ВД стадії, як і в загальній, є збільшення питомої ваги носійства ванкоміцинрезистентних штамів ентерококів (VRE), других за частотою збудників бактеріальних ускладнень. Частота колонізації VRE, за даними популяційних досліджень, значно варіює, та становить 4% - 22% [7,18].

Значна розповсюдженість колонізації та інфекційної коморбідності, спричиненої резистентними штамми, зокрема MRSA та VRE в популяції хворих на ХХН ВД стадії асоціюється з попередньою госпіталізацією, високою частотою використання катетерів, не раціональним використанням антибіотиків, не дотриманням правил асептики, анамнезом (цукровий діабет, попередня імуносупресія, важкі коморбідні стани, використання антацидів, анемія, повторні гемотрансфузії) [6, 7, 8]. Підвищена смертність від інфекцій, обумовлених бактеріями з множинною медикаментозною стійкістю викликає велике занепокоєння, тому що розповсюдженість колонізації зазначеними МО є однією з найвищих в діалізній популяції. Висока поширеність МО з множинною медикаментозною стійкістю серед хворих на ХХН ВД стадії сприяє їх трансмісії і у загальній популяції та, відповідно, збільшенню питомої ваги цієї категорії інфекцій.

Вплив АБ препаратів є одним з основних факторів ризику виникнення та поширення штамів

МО з множинною стійкістю до ліків [15, 20]. З іншого боку, зростання резистентності МО є найважливішою проблемою на шляху до ефективного клінічного застосування АБ препаратів. Складність збереження рівноваги між необхідністю проведення адекватної АБ терапії і обмеженням зростання резистентності флори диктують необхідність пошуку нових підходів до стратегії застосування антибіотиків. Проте, результати досліджень констатують наявність нераціонального використання АБ препаратів, як в загальній, так і в популяції пацієнтів з ХХН ВД стадії. Так за результатами обсерваційного дослідження, проведеного в двох відділеннях амбулаторного ГД Бостона, рівень призначення парентеральних АБ препаратів, за даними ретроспективного аналізу, становив 32,9 дози / 100 пацієнто-місяців. Протягом 12 місячного проспективного спостереження, в цілому, 278 ГД пацієнтами було отримано 1003 дози АБ препаратів. 32% пацієнтів отримали хоча б одну дозу, середня кількість АБ доз отриманих на одного лікуваного пацієнта становила 11,3. Найбільш часто призначуваним препаратом був ванкоміцин. Біля 30% доз були класифіковані експертами як неприпустимі. Парентеральне застосування АБ препаратів при відсутності критеріїв інфекції та нераціональне амбулаторне емпіричне призначення ванкоміцину та цефалоспоринів третього або четвертого покоління – визначені в цьому дослідженні, як найбільш поширені помилки лікувальної тактики [21].

Завдання, що стоїть перед клініцистом, полягає у виборі АБ препарату за принципом мінімальної достатності, тобто з мінімально широким спектром антимікробної активності, щоб не сприяти розвитку стійкості збудника, з одного боку, але і не піддати хворого ризику неадекватної, недостатньої терапії, з іншого. Враховуючи об'єктивні складності лікування ятрогенних інфекцій (важкість стану пацієнтів, коморбідність, часто полімікробний характер інфекції, можливість виділення збудників з множинною стійкістю до антибактеріальних засобів), необхідним є дотримання принципів раціонального застосування АБ препаратів:

- АБ терапію слід розпочинати невідкладно при документалізації інфекції до отримання результатів бактеріологічного дослідження;
- вибір стартового емпіричного режиму терапії повинен бути програмованим з урахуванням ймовірного спектра збудників (залежно від вірогідної локалізації вогнища інфекції) та їх прогнозованої стійкості (дані локального моніторингу АБ резистентності в лікувальному закладі);
- враховувати фармакокінетику антибіотиків, тобто здатність проникати і накопичуватися в різних тканинах і рідинах організму;
- через 48 - 72 години від початку антибіотикотерапії необхідною є оцінка її ефективності на підставі клінічних і мікробіологічних даних з метою подальшого призначення препаратів вузького спектра дії для попередження розвитку мікро-

бної резистентності, зниження токсичності та вартості лікування;

- введення антибіотиків слід здійснювати строго у відповідності до офіційних інструкцій. Основні шляхи введення - внутрішньовенний, внутрим'язовий, пероральний. Інші шляхи введення (інтраартеріальний, ендолімфатичний, ендотрахеальний) не мають доведених переваг і не дозволені до застосування;
- комбіноване призначення АБ препаратів має бути строго регламентовано [22].

Наразі виділяють два підходи до призначення емпіричної антибактеріальної терапії: мінімальний, або ескалаційний, та максимальний, або деескалаційний. Ескалаційний - передбачає призначення антибіотиків за зростанням їхньої активності: спочатку препарат відносно неширокого спектра, при відсутності ефекту - заміна або приєднання іншого, з більш широким спектром антимікробної дії. Деескалація являє собою стратегію антимікробної терапії, при якій спочатку призначається препарат (препарати) з максимально широким спектром антибактеріальної активності для даної клінічної ситуації, а в подальшому, після отримання результатів мікробіологічного дослідження відбувається зміна терапії на антибіотики більш вузького спектру дії. Такий перехід можливий, як вже зазначалось, через 48-72 годин від початку антимікробної терапії і заснований на мікробіологічних, клінічних (поліпшення стану, зниження або нормалізація температури тіла, зменшення тахікардії, задишки та інші) і лабораторних даних (тенденція до нормалізації рівня лейкоцитів, нейтрофілів, С реактивного білка, прокальцитоніну). Застосування зазначеного режиму терапії можливо лише за наявності даних мікробіологічного моніторингу стосовно ймовірних МО та їх передбачуваної чутливості до використовуваних АБ препаратів. [12, 22].

Безперечно, стартова антибактеріальна терапія, в переважній більшості випадків, призначається емпірично та відповідно, рекомендації можуть мати лише узагальнений характер, і в кожному лікувальному закладі (а іноді і в кожному відділенні) планування такої терапії повинно ґрунтуватися на локальних даних про основні етіологічні чинники захворювань та рівень їх антибіотикорезистентності. Професор Harold Neu, один з провідних світових експертів в області інфекційних захворювань і антимікробних препаратів, зазначав: «Грецьке слово «емпірична» не означає лікування в сліпу, а має на увазі терапію, направлену на пригнічення або знищення найбільш ймовірних збудників при даному конкретному захворюванні» [13].

При виборі емпіричної антибактеріальної терапії ятрогенних інфекцій, лікарі повинні враховувати:

- локалізацію інфекції та спектр найбільш схильних до колонізації цього локусу МО (наприклад, причиною катетер-асоційованої інфекції

при використанні ЦВК, здебільшого є його колонізація стафілококами, присутніми на шкірі);

- відомості стосовно попередніх досліджень щодо наявності в хворого носійства умовно-патогенних МО (наприклад, результат скринінгового обстеження мазків із носа може свідчити про колонізацію пацієнта MRSA);
- відомості щодо найбільш поширених у лікувальному закладі (відділенні) МО та даних їх чутливості до АБ препаратів. Важливими є і показники локальної чутливості відомих «проблемних» збудників інфекційних процесів [22].

Незважаючи на актуальність і клінічне значення, проблему поширення антибіотикорезистентності в Україні досліджено недостатньо. Зокрема, на сьогодні є обмеженими дані щодо масштабів антибіотикорезистентності штамів бактерій в популяції пацієнтів з ХХН ВД стадії [5]. Очевидно, що наявні дані зарубіжної літератури не можуть замінити результати досліджень, за допомогою яких можна визначити поширення антибіотикорезистентності, в першу чергу найбільш проблемних МО, на локальному, регіональному та національному рівнях.

МЕТА РОБОТИ: дослідити спектр умовно-патогенних бактерій, виділених у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії, їх антибіотикорезистентність та зв'язок носійства з показниками госпіталізації і смертності дорослих пацієнтів з ХХН ВД стадії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Протягом 24 місяців було проведено когортне проспективне відкрите рандомізоване дослідження, в яке увійшло 146 хворих на ХХН ВД ст., які отримували лікування ГД (118 пацієнтів) та ПД (28 пацієнтів) у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д), що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі дослідження було проведено скринінгове мікробіологічне обстеження хворих на ХХН ВД стадії. Матеріалом для мікробіологічних досліджень були мазки зі слизової оболонки носової порожнини та зіву, а також вологі мазки зі шкіри навколо доступу для діалізу (артеріо-венозної фістули (АВФ) при лікуванні ГД та катетера Тенкоффа – при ПД). На другому етапі дослідження, зважаючи на провідну роль колонізації «проблемними МО» в розвитку інфекційних ускладнень, хворих було рандомізовано на дві групи залежно від результатів мікробіологічного дослідження: до першої групи (n=61) увійшли пацієнти з ідентифікованою колонізацією MRSA та VRE, другу групу склали хворі, у яких констатована колонізація іншими умовно-патогенними бактеріями (n=85). Групи були репрезентативні за статтю, віком, типом ураження нирок, модальністю НЗТ.

Відбір пацієнтів проводився після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Законом України

«Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду.

Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування методами НЗТ понад 3 місяці, при лікуванні ГД наявність постійного судинного доступу - АВФ, згода пацієнта на участь у дослідженні, відсутність ознак бактеріальної інфекції та інформації, щодо застосування протягом місяця до та на момент обстеження антибактеріальної терапії, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення з дослідження були відмова пацієнта, застосування ЦВК в якості судинного доступу, поточне та попереднє застосування АБ препаратів (1 місяць), лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади.

Ідентифікацію виявлених бактерій за їх морфологічними та культуральними властивостями проводили за Берджі [1, 2]. Чутливість до антибіотиків визначали за допомогою стандартних дисків на поживному середовищі Мюллера-Хінтона [3, 4].

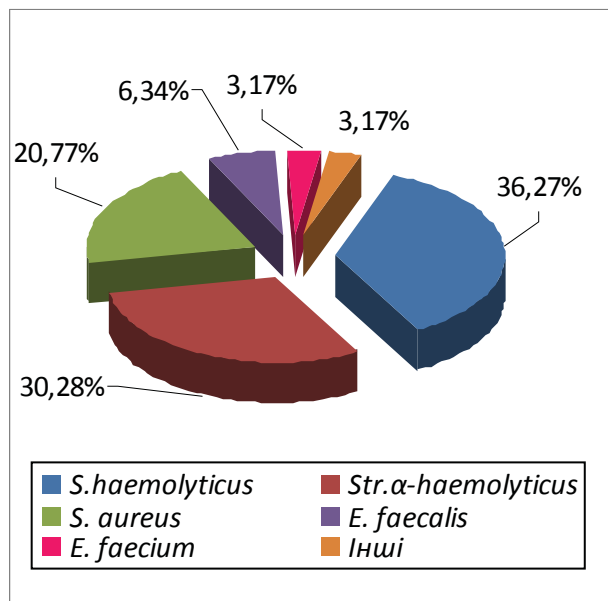
Кінцевими точками були загальна кількість випадків госпіталізації та смерті, що оцінювались на протязі 24 місяців після рандомізації.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведен-

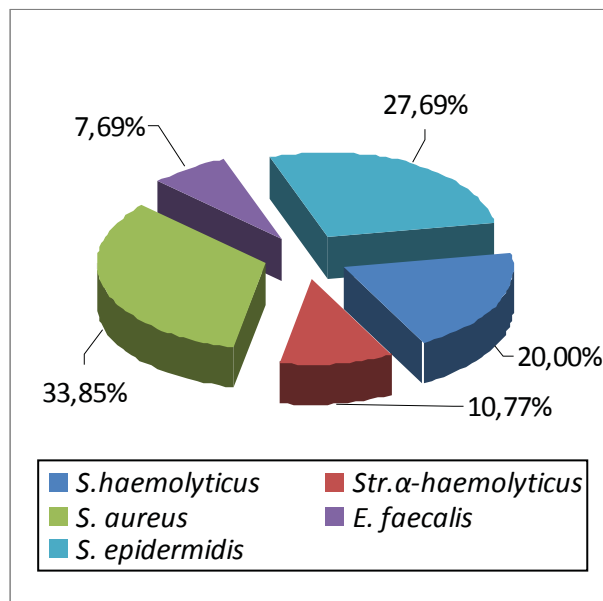
ням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Ст'юдента, χ^2 . Різниця вважалася достовірною при рівні значимості $p < 0,05$. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (RR) ризику та співвідношення шансів (OR), з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA for Windows 7,0.

РЕЗУЛЬТАТИ. За результатами мікробіологічного дослідження ті чи інші представники умовно-патогенних бактерій ідентифіковані в 100% обстежених хворих. Всього виділено 347 штамів умовно-патогенних аеробних бактерій: 284 та 63 при мікробіологічному обстеженні ГД та ПД пацієнтів, відповідно. Серед виділених від хворих на ХХН VД ст. бактерій більшість склали грампозитивні (Г+) коки, а саме група стафілококів налічувала 215 (61,96%) та ентерококів – 32 (9,22%). Питома вага *S.α-haemolyticus* становила 26,8% (93 штами).

Видовий спектр бактерій, виділених у ході дослідження, в залежності від модальності НЗТ, подано на рис. 1.



a



b

Рис. 1. Спектр бактеріальної флори, ідентифікованої у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються гемодіалізом (a) та перитонеальним діалізом (b).

Дані щодо чутливості виділених при обстеженні ГД пацієнтів, бактеріальних культур до 18 антибіотиків з 10 груп наведені в таблиці 1.

Для всіх виділених грампозитивних бактерій була характерною висока чутливість до препаратів груп карбопенемів (91 – 100%), оксазолідінонів (96 – 100%) та тетрациклінів (88 – 93%). За результатами аналізу даних чутливості до АБ препаратів встановлено суттєві відмінності щодо рівнів резис-

тентності досліджених штамів до тестованих антибіотиків, як в межах роду МО, так і в межах групи антибіотиків. Зокрема, більшість виділених грампозитивних коків, включно штами *Enterococcus spp.*, були чутливі до цефоперазону (90 – 100%). Проте чутливість до інших цефалоспоринів істотно варіювала в залежності від видової належності МО. 37% штамів *Enterococcus spp.* були резистентними до ванкоміцину, проте демонстрували високу чут-

ливість до карбопенемів (100%) та оксазолідінонів (96,3%). Понад 66% (n=39) штамів найбільш частого та агресивного збудника нозокоміальних інфекцій - *S.aureus* були резистентними до оксациліну, тобто являли собою MRSA. Нечутливими до тестованих беталактамних антибіотиків були майже половина досліджених штамів *S. aureus*. Частота резистентності *S. aureus* до препаратів групи пеніцилінів (ампіцилін, оксацилін, ампіцилін/сульбактам) коливалась від 93% до 49,5%. Із тестованих беталактамних антибіотиків найменшу активність до *S. aureus* мав ампіцилін, до якого нечутливими були 93% досліджених штамів. Зазначені штами проявляли чутливість, що задовольняє клінічні потреби, лише до препаратів груп фторхінолонів (85–92%), аміноглікозидів (87,1%), карбопенемів (100%) та оксазолідінонів (100%).

Чутливість бактеріальних культур, виділених при обстеженні ПД пацієнтів (табл. 2), суттєво не відрізнялась.

Проаналізовано частоту виявлення резистентних штамів бактерій з метою встановлення ступеню полірезистентності (рис. 2). Не встановлено суттєвих відмінностей зазначеного показника в залежності від модальності діалізу. Із загальної кількості штамів 19,5% (n=68) були резистентними більш ніж до 10 тестованих антибіотиків. Найбільша питома вага полірезистентних штамів за видовою ознакою визначена серед ізолятів *E. faecalis* – 30,4%. Важливим фактом є те, що більшість штамів з середньою резистентністю (6-10 антибіотиків) також належала *E. faecalis* – 39,2%. Другим мікроорганізмом за ступенем полірезистентності виявився *S.haemolyticus* – 25,0% штамів якого були стійкими до більшості АБ препаратів, слід зазначити, що 34,5% штамів були резистентними одночасно до 6-10 антибіотиків.

Таблиця 1

Чутливість до антибіотиків грампозитивних коків, виділених у пацієнтів з ХХН V Д стадії, які лікуються гемодіалізом

Групи антибіотиків	Назва препарату	Кількість чутливих штамів n (%)			
		<i>S. haemolyticus</i> n=103	<i>Str. α-haemolyticus</i> n=86	<i>S.aureus</i> n=59	<i>Enterococcus spp.</i> n=27
I	Ампіцилін	2 (1,9)	75 (87,2)	4 (6,8)	24 (88,9)
	Оксацилін	25 (24,3)	16 (18,6)	20 (33,9)	1 (3,7)
	Ампісульбін	36 (35,0)	81 (94,2)	30 (51,0)	23 (85,2)
II	Цефалексин	67 (65,1)	71 (82,6)	48 (81,4)	19 (70,4)
	Цефтриаксон	70 (67,9)	86 (100,0)	51 (86,4)	18 (66,7)
	Цефазолін	97 (94,2)	86 (100,0)	56 (95,0)	18 (66,7)
	Цефоперазон	93 (90,3)	86 (100,0)	57 (96,6)	26 (96,3)
III	Офлоксацин	55 (53,4)	48 (55,8)	48 (81,4)	11 (40,7)
	Ципрофлоксацин	60 (58,2)	49 (57,0)	51 (86,4)	9 (33,3)
	Левовфлоксацин	70 (68,0)	68 (79,1)	52 (92,3)	15 (55,6)
	Гатифлоксацин	85 (82,5)	81 (94,2)	56 (95,0)	17 (63,0)
IV	Рокситроміцин	38 (36,9)	66 (76,4)	43 (72,9)	19 (70,4)
V	Доксициклін	91 (88,4)	80 (93,0)	52 (92,3)	24 (88,9)
VI	Гентаміцин	63 (61,2)	66 (76,7)	50 (84,7)	14 (51,8)
VII	Лінкоміцин	45 (43,7)	63 (73,3)	27 (45,8)	10 (37,1)
VIII	Ванкоміцин	71 (68,9)	62 (72,1)	17 (28,8)	17 (63,0)
IX	Іміпенем	94 (91,3)	79 (91,9)	59(100,0)	27 (100,0)
X	Лінезолід	101 (98,1)	86 (100,0)	59(100,0)	26 (96,3)

Примітка: тут і в табл. 2: I – пеніциліни; II – цефалоспорины; III – фторхінолони; IV – макроліди; V – тетрацикліни; VI – аміноглікозиди; VII – лінкозаміди; VIII – глікопептиди; IX – карбопенеми; X – оксазолідінони.

Таблиця 2

Чутливість до антибіотиків грампозитивних коків, виділених у пацієнтів з ХХН V Д стадії, які лікуються перитонеальним діалізом

Групи антибіотиків	Назва препарату	Кількість чутливих штамів n (%)				
		<i>S. aureus</i> n=22	<i>S. epidermidis</i> n=18	<i>S. haemolyticus</i> n=13	<i>Enterococcus spp.</i> n=5	<i>Str. - haemolyticus</i> n=7
I	Ампіцилін	3 (13,6)	4 (22,2)	1 (7,7)	3 (60,0)	4 (57,1)
	Оксацилін	9 (40,9)	6 (33,3)	3 (23,1)	0 (0)	1 (14,2)
	Ампісульбін	10 (45,5)	10 (55,5)	5 (38,5)	3 (60,0)	5 (71,4)
II	Цефалексин	18 (81,9)	14 (77,8)	9 (69,2)	3 (60,0)	5 (71,4)
	Цефтриаксон	18 (81,9)	13 (72,2)	10 (76,9)	2 (40,0)	6 (85,7)
	Цефазолін	19 (86,4)	15 (83,3)	11 (84,6)	4 (80,0)	7 (100,0)
	Цефоперазон	21 (95,4)	17 (94,4)	12 (92,3)	4 (80,0)	7 (100,0)
III	Офлоксацин	17 (77,3)	12 (66,7)	8 (61,5)	3 (60,0)	3 (42,9)
	Ципрофлоксацин	18 (81,9)	15 (83,3)	9 (69,2)	2 (40,0)	4 (57,1)
	Левофлоксацин	19 (86,4)	16 (88,9)	11 (84,6)	3 (60,0)	6 (85,7)
	Гатифлоксацин	18 (77,3)	16 (88,9)	10 (76,9)	3 (60,0)	5 (71,4)
IV	Рокситроміцин	14 (63,6)	12 (66,7)	5 (38,5)	2 (40,0)	5 (71,4)
V	Доксициклін	21 (95,4)	16 (88,9)	11 (84,6)	4 (80,0)	6 (75,7)
VI	Гентаміцин	18 (81,9)	15 (83,3)	8 (61,5)	3 (60,0)	4 (57,1)
VII	Лінкоміцин	12 (54,5)	8 (44,4)	7 (53,8)	1 (20,0)	5 (71,4)
VIII	Ванкоміцин	18 (81,8)	7 (38,9)	6 (46,2)	4 (80,0)	4 (57,1)
IX	Іміпенем	22 (100,0)	17 (94,4)	12 (92,3)	4 (80,0)	7 (100,0)
X	Лінезолід	22 (100,0)	18 (100,0)	12 (92,3)	5 (100,0)	7 (100,0)

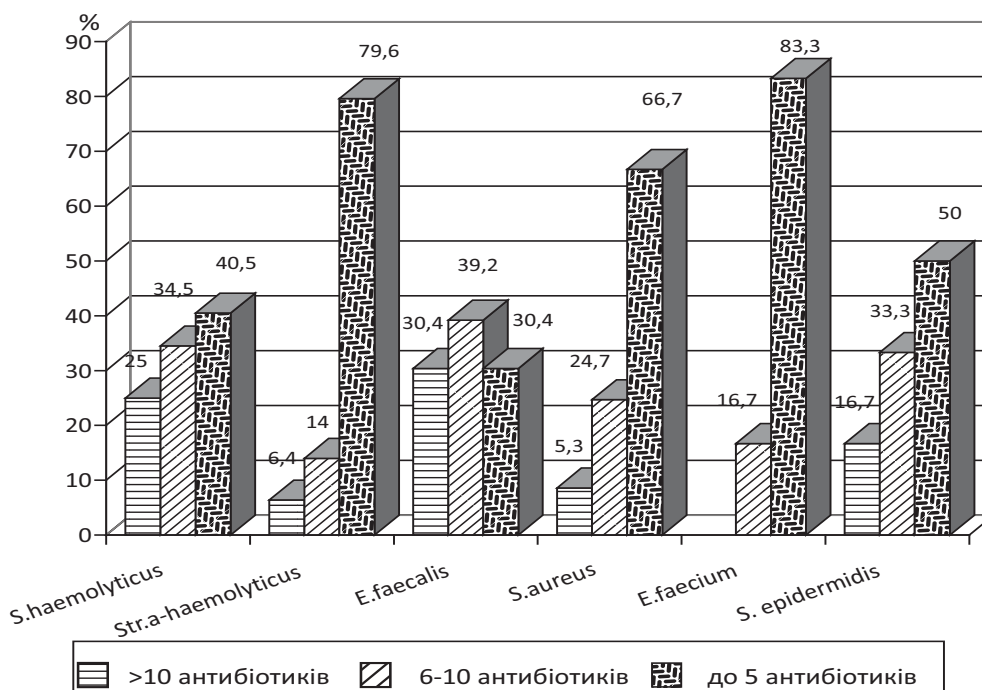


Рис. 2. Резистентність до антибактеріальних препаратів штамів бактерій, виділених у пацієнтів з ХХНV Д ст.

Разом з тим, майже 70% штамів загальновибраного «проблемного МО» - *S. aureus* були стійкими до 5 АБ препаратів. Наголосу потребує той факт, що колонізація шкіри та слизових оболонок *S. epidermidis*, була наявна лише в обстеженій популяції ПД пацієнтів. Понад 30% ідентифікованих штамів зазна-

ченого МО були стійкими до 6-10 антибіотиків та біля 17% - до понад 10 тестованих препаратів.

Штами MRSA були ідентифіковані в 49 (33,6%) обстежених пацієнтів. MRSA колонізації мали місце в 37 (31,4%) та 12 (42,9%) ГД і ПД хворих, відповідно (p=0,246). VRE колонізації констатовані в

8,5% (10 хворих) та 7,1% (2 хворих) пацієнтів, які лікуються ГД та ПД, відповідно ($p=0,81$).

Протягом періоду спостереження всього зареєстровано 70 випадків госпіталізації, в тому числі 29 епізодів з приводу бактеріальних інфекцій (51,7% пневмонії, 17,2% перитоніти, 13,8% остеомиєліти, 10,4% бак. ендокардити та 6,9% волога гангрена). Незалежно від модальності НЗТ, вірогідна більшість випадків госпіталізації мала місце серед пацієнтів першої групи (39/64% проти 31/36,5%; $\chi^2=10,733$, $p=0,001$). Проведений аналіз констатував, що відносні ризики та співвідношення шансів госпіталізації від усіх причин в першій групі пацієнтів були вірогідно вищими, порівняно з другою групою: $RR=1,75$, (95% ДІ: 1,25-2,5) та $OR=3,09$ (95% ДІ: 1,56-6,12). Разом з тим, оцінка вірогідності результатів дослідження в залежності від причини госпіталізації, дозволила встановити лише статистично значиму різницю при госпіталізації, обумовленої бактеріальними інфекціями. Рівень госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій становив 36,07% (22 випадки) та 8,24% (7 випадків) в першій та другій групі, відповідно ($\chi^2=17,28$, $p=0,000032$; $RR=4,4$, 95% ДІ: 1,99-9,59; $OR=6,29$, ДІ: 2,47-15,98). В структурі госпіталізації пацієнтів першої групи питома вага інфекційної захворюваності також була вірогідно вищою, ніж аналогічний показник другої групи (22/56,4% проти 7/22,6%; $\chi^2=8,146$, $p=0,004$). Аналіз частоти госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій в залежності від модальності НЗТ не дозволив встановити суттєві відмінності в обох групах спостереження. Зазначені захворювання були причиною госпіталізації 16/34,0% ГД і 6/42,9% ПД пацієнтів першої групи ($\chi^2=0,36$, $p=0,55$). В другій групі з 7 епізодів бактеріальних інфекцій 5 мали місце у пацієнтів, які лікуються ГД та 2 у ПД хворих ($\chi^2=0,81$, $p=0,37$). Частота госпіталізації з приводу інших причин була подібною між двома групами (17/27,9% проти 24/28,2%; $\chi^2=0,002$, $p=0,96$) та не залежала від модальності НЗТ. В першій групі випадки госпіталізації були зареєстровані у 12/25,53% ГД та 5/35,2% ПД пацієнтів ($\chi^2=0,56$, $p=0,46$), в другій - у 18/25,4% та 6/42,8%, відповідно ($\chi^2=1,77$, $p=0,18$). Проте, частота смерті від усіх причин суттєво відрізнялась між групами. Питома вага померлих була втричі вищою в першій групі пацієнтів (9/14,8% проти 4/4,7%; $\chi^2=4,42$, $p=0,0355$; $RR=3,14$, 95% ДІ: 1,01-9,7).

ОБГОВОРЕННЯ. Проблема антибіотикорезистентності набула значної клінічної та соціальної актуальності на початку XXI століття. У більшості регіонів світу, незалежно від профілю лікувального закладу, отримали широке поширення нозокоміальні штами МО, яким притамана стійкість до більшості сучасних АБ препаратів [10, 17]. Пацієнти з ХХН ВД ст. є популяцією, яка має чисельні фактори ризику інфікування найбільш клінічно-значущими МО, зокрема MRSA та VRE. Доведена роль колонізації різних біотопів нозокоміальними штамми МО в розповсюдженості інфекційної захворюваності, як в загальній популяції, так і серед хворих на ХХН ВД

стадії [6, 7, 24]. Значній розповсюдженості колонізації зазначеними грампозитивними МО сприяє часте перебування в лікувальних закладах, зниження імунологічної резистентності організму на тлі довготривалої уремії та лікування НЗТ, висока коморбідність, використання ЦВК. Разом з тим, доведена провідна роль нераціонального використання АБ препаратів в формуванні антибіотикорезистентності, як і в загальній, так і в зазначеній популяції пацієнтів. Результати багаточисельних досліджень демонструють, що частота ятрогенних бактеріальних інфекцій в популяції пацієнтів з ХХН ВД ст., є однією з найвищих.

Дані, отримані в ході власного дослідження, констатують, що у 100% пацієнтів були наявні колонізації тих чи інших біотопів умовно-патогенними бактеріями. Майже 20% штамів, ідентифікованих при обстеженні пацієнтів з ХХН ВД стадії, були резистентними більш ніж до 10 АБ препаратів. В структурі ідентифікованих МО питома вага MRSA становила 14,98%, VRE – 3,45%. Частота колонізації MRSA та VRE не залежала від модальності НЗТ, та виявлена в 33,6% та 8,12% пацієнтів, відповідно. Отримані дані узгоджуються з даними наявних іноземних досліджень, зокрема за даними J. Stefaan, рівень колонізації MRSA в діалізних популяціях коливався від 2,4% до 65%, та був найнижчим в Тайвані та найвищим в США [23]. Рівень колонізації VRE, за результатами нашого дослідження, є зіставним з аналогічними показниками, отриманими дослідниками США (5,8% - 9,5%) [18].

Отримані нами результати моніторингу, щодо впливу колонізації MRSA та VRE на частоту фатальних та не фатальних серйозних наслідків в обстеженій вибірці хворих, значною мірою є порівнянними з даними, отриманими в ході досліджень в різних країнах світу [10, 18, 23, 24].

ВИСНОВКИ. Таким чином, за результатами дослідження, «універсальну» активність по відношенню до всіх ідентифікованих штамів умовно-патогенних МО, демонструють лише антибіотики груп карбопенемів, оксазолідінонів та тетрациклінів. Проте, їх рутинне застосування є небажаним, а доцільне лише при призначенні стартової деескалаційної емпіричної терапії важких форм бактеріальних інфекцій. Подальша тактика антибактеріальної терапії повинна корегуватись з урахуванням результатів антибіотикограми, локалізації та особливостей перебігу інфекційного процесу.

Встановлено широкий спектр умовно-патогенної флори з високим ступенем резистентності до тих чи інших препаратів. Майже 20% штамів МО були стікими більш ніж до 10 тестованих антибіотиків, частота їх ідентифікації не залежала від модальності НЗТ.

Констатовано, що частота колонізації клінічно-значущими «проблемними» МО (MRSA/VRE) становила 41,8% в обстеженій популяції дорослих хворих на ХХН ВД стадії та не залежала від модальності НЗТ ($\chi^2=0,962$, $p=0,33$).

Найбільша кількість випадків госпіталізації серед пацієнтів з ХХН Д стадії, незалежно від причини та модальності НЗТ, констатована серед пацієнтів з ідентифікованою колонізацією MRSA та VRE ($p=0,001$). Понад 75% випадків госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій, також, мали місце серед цієї групи пацієнтів ($p=0,000032$).

Встановлено, що колонізації MRSA та VRE у дорослих пацієнтів з ХХН ВД стадії є маркером ризику та предиктором негативного клінічного прогнозу. Відносні ризики госпіталізації та смерті, за наявності колонізації зазначеними МО, збільшувались в 1,75 та 3,14 рази, відповідно. Серед пацієнтів з носійством MRSA/VRE відносні ризики госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій в 4,4 рази перевищували показник групи хворих з колонізацією іншою умовно-патогенною флорою.

Отримані результати демонструють, що модальність НЗТ не має істотного впливу на частоту негативних наслідків, зокрема частоту госпіталізації та смерті, в популяції пацієнтів з ХХН ВД стадії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ашмарин И. И. Практическая медицинская микробиология / И. И. Ашмарин. – М.: Медицина, 1991. – 324 с.
2. Бюргер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / М. О. Бюргер. – М.: Медицина, 1982. – 523 с.
3. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Методичні вказівки. Затверджено Наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007. Київ.
4. Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам (1975). Приказ МЗ СССР № 250 от 13.03.75. Москва.
5. Шіфріс І. М. Мікробіоценози носової порожнини, зіву та шкіри пацієнтів, які отримують лікування замісною нирковою терапією методом програмного гемодіалізу / І. М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу : матеріали науково-практичної конференції «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок», м. Луцьк, 11- 12 жовтня 2012 р. – 2012. – Додаток №1 до № 3 (35). – С. 94-100.
6. Шіфріс І. М. Визначення факторів, що впливають на коморбідність пацієнтів, які отримують лікування замісною нирковою терапією: особливості назального носійства умовно-патогенних мікроорганізмів у гемодіалізних пацієнтів / І. М. Шіфріс // Україна. Здоров'я нації. – 2012. - № 2-3 / (22-23). – С. 132-138.
7. Шіфріс І. М. Бактеріальні колонізації шкіри та слизових оболонок у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом. Дослідження одного центру / І. М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу: Матеріали IV З'їзду нефрологів України, 17-18 жовтня 2013 р. – 2013. - № 3(39), Додаток №1. – С. 118-124.
8. Barnes S. Guide to the elimination of infections in hemodialysis. / S. Barnes [et al.]. // Washington. – APIC. – 2010. – 78 p.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. / Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). – Stockholm: ECDC; 2012. – 199с.
10. Howell, L. / Global Risks 2013. World Economic Forum. – Geneva. – 2013. – URL: http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2013.pdf.
11. Kallen A. J. Preventing Infections in Patients Undergoing Hemodialysis. / A. J. Kallen, M. J. Arduino; P. R Patel // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2010. – Vol. 8 (6). – P. 643-655.
12. Masterton R.G. Antibiotic de-escalation. / R.G. Masterton // Critical care clinics. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 149-162.
13. Neu H.C. General concepts on the chemotherapy of infectious diseases. / H.C. Neu. // Med Clin North Am. – 1987. – № 71(6). – P. 1051-64.
14. New AHRQ Data Show Healthcare-associated Infections Greatly Increase the Length and Cost of Hospital Stays: Patient Safety and Health IT Newsletter, Issue #60. September 2010. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. – URL: <http://www.ahrq.gov/news/newsletters/patient-safety/60.html>.
15. Pop-Vicas A. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. / A. Pop-Vicas [et al.]. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 3(3). – P. 752-758.
16. Preventing Healthcare-Associated Infections: Initiating Promising Solutions and Expanding Proven Ones: By Carolyn M. Clancy, M.D., Director, Agency for Healthcare Research and Quality. April 2010. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. – URL: <http://www.ahrq.gov/news/newsroom/commentaries/preventing-healthcare-associatedinfections>.
17. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Allegranzi B, Nejad SB, Castillejos GG, Kilpatrick C, Kelley E, Mathai E; Clean Care is Safer Care Team. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. ISBN: 9789241501507.
18. Shaghaghian S. Vancomycin-Resistant Entococci colonization in chronic hemodialysis patients and its risk factors in southern Iran (2005-2006) / S. Shaghaghian [et al.]. // Iranian Red Crescent Medical Journal. – 2012. – Vol. 14 (10). – P. 686-601.
19. Spellberg B. Rising Plague: The Global Threat from Deadly Bacteria and Our Dwindling Arsenal to Fight Them / B. Spellberg. // New York, USA. – Prometheus Books. – 2009. – 264 p.
20. Snyder G.M., D'Agata E.M. Novel antimicrobial-resistant bacteria among patients requiring chronic hemodialysis. / G.M. Snyder, E.M. D'Agata // Nephrol. Hypertens. – 2012. – Vol. 21(2). – P. 211-215.
21. Snyder G.M. Antimicrobial Use in Outpatient Hemodialysis Units. / G.M. Snyder [et al.]. // Infection Control and Hospital Epidemiology. – 2013. – № 4. – P. 349-357.
22. Surbhi L. General principles of antimicrobial therapy. / L.Surbhi, C.L. Terrell, R.S. Edson. // Mayo Clin Proc. – 2011. – №86(2). – P.156-167.
23. Stefaan J. Staphylococcus aureus Infections in Hemodialysis: What a Nephrologist Should Know / J. Stefaan [et al.]. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 4. – P. 1388-1400.
24. Zacharioudakis I.M. Meta-Analysis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization and Risk of Infection in Dialysis Patients. / I.M. Zacharioudakis [et al.]. // J Am Soc Nephrol. – 2014. – Vol. 25(9). – P. 2131-41.

Надійшла до редакції 17.04.2015

Прийнята до друку 24.04.2015