

Для пациенток с РЦ були типичні дисбіотическіе варіанти вагінального біотопу, що об'яснимо частим прийомом антибактеріальних препаратів в анамнезі. Вони характеризувались зниженням рівней лактобактерій ($\leq 10^5$ КОЕ/мл) і зростанням содержания облигатних анаеробів (10^5 – 10^6 КОЕ/мл), *Corynebacterium vaginalis* (10^4 – 10^5 КОЕ/мл) і грибів роду *Candida* (22,8%), що явно підвишало агресивний потенціал секс-індуцированного реінфіцирования уретри.

Грамотрицательные бактерії кишечної групи чаще висеивались в монокультуре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл), а сапрофітніе условно-патогенніе факультативніе і облигатніе анаероби (в основному кокки) – в асоціаціях ($\geq 10^6$ КОЕ/мл). Це свідечествовало о способности перших виступати в качестве самостійного етіологіческого агента захворювання, тоді як для реалізації повреждающего действия вторих, мали значення асоціативніе взаємодії і інтегральное усиление патогенного потенціала.

Таким образом, патологіческий біотоп мочи при неосложненном циститі у жінок репродуктивного віку відрізняє видовое різнообразие сапрофітної условно-патогенної флори і схильність к полімікробним асоціаціям, що затрудняє конкретизацію збудителя і підбір ефективного лікування. Це лишній раз підкріплює, що рішення проблеми ІНМП у жінок, особливо в случає їх рекуррентного течення, лежить в площині превентивних заходів, направлених на нівелювання умов і наслідків реінфіцирования уретри.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВИНИКНЕННЯ ТА РОЗПОВСЮДЖЕННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У РІЗНИХ КРАЇНАХ ЄВРОПИ

Антонян І.М., Геглюк О.М.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Вступ. Антибіотикорезистентність (АБР) – це феномен стійкості штаму збудників інфекції до дії одного або декількох антибактеріальних препаратів, зниження чутливості культури мікроорганізмів до дії антибактеріальних речовин. Перші повідомлення про АБР з'явилися у 1940 роках [1]. За даними журналу *New England Journal Medicine*, за період з 1940 по 1970 рік у світі було виділено біля десяти різних класів антибіотиків (АБ), кожний з яких мав унікальний механізм дії. У цей період застосування АБ дозволило знизити показник смертності від інфекційних захворювань у розвинутих країнах з 140 до 20 випадків на 100 тис. населення. Проте, починаючи з 1970 року, цей показник став знижуватися, і в даний час ситуація складається таким чином, що які б нові АБ не створювалися, смертність від інфекційних захворювань істотно не знижується. Це пов'язане з тим, що практично одночасно з упровадженням антибактеріальних препаратів у широку клінічну практику перед людством серйозно постала проблема АБР мікроорганізмів [2]. За даними Центрів з контролю і профілактики захворювань США, щороку не менш ніж 2 млн мешканців цієї країни інфікуються бактеріями, резистентними до АБ, приблизно 23 тис. з них помирають унаслідок інфекційних захворювань.

У Європі, за оцінками експертів, річна кількість летальних наслідків інфекцій, спричинених резистентними патогенами, приблизно така ж, як у США, а загальносвітовий показник обчислюється сотнями тисяч. Процес формування АБР характеризується поступовою зміною чутливості до АБ мікробної популяції та утворення стійких клонів. Неправильне використання за призначенням АБ та їх безрецептурний продаж прискорює розвиток резистентних штамів – це незворотній процес, що вимагає створення нових антимікробних препаратів або стратегій контролю за їх використанням [3,4]. Існує три основних механізми розвитку АБР:

1. Структурна модифікація таргетної дії АБ, що знижує його зв'язування або призводить до утворення нового метаболічного шляху, який запобігає метаболізму АБ;

2. Зміна поглинання АБ, що призводить до зменшення проникності бактеріальної клітинної стінки або підвищення викиду;

3. Інактивація АБ через формування генів, які кодують ферменти, що інактивують АБ.

Одним з найважливіших механізмів стійкості до уропатогенів є вироблення β -лактамазних ферментів. Еволюційний процес утворення та модифікації β -лактамазних ферментів також демонструє адаптацію механізмів стійкості, обумовлену селективним тиском послідовних поколінь АБ при бактеріальному розмноженні [5]. Виділяють наступні форми АБР:

1. Полірезистентність – не чутливість (НЧ) мікроорганізма до препаратів (≥ 1) 3-х класів АБ;

2. Екстремальна резистентність – НЧ до препаратів (≥ 1) всіх за виключенням 1-2 класів АБ;

3. Панрезистентність – НЧ до всіх АБ всіх класів [6].

В урологічній практиці найбільш небезпечними, схильними до рецидивування та розвитку АБР є ускладнені інфекції сечових шляхів (УІСВШ), що виникають на тлі анатомічних аномалій сечовивідних шляхів, метаболічних або гормональних порушень, інфікуванні нозокоміальною або полірезистентною флорою та імунодифіциту. Найчастіше дану групу інфекцій спричиняють ESCAPE-патогени (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та видів *Enterobacter*). По даних TEST (Tigecycline Assessment and Surveillance Trial), глобального багаточетрового спостереження, бактерії ESCAPE розповсюджені на всіх континентах та схильні до швидкого розвитку АБР.

Мета дослідження: Порівняльна оцінка виникнення та розповсюдження АБР у країнах Європи та ретроспективне вивчення цих показників у пацієнтів з УІСВШ за даними бактеріологічної лабораторії Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала.

Матеріали і методи: В дослідженні проведений ретроспективний аналіз результатів бактеріологічного дослідження сечі із визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів у 924 пацієнтів, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Харківському обласному клінічному центрі урології і нефрології ім. В.І. Шаповала в період з 2015 – 2017р.

Табл.1

**Спектр мікрофлори виділених мікроорганізмів та їх резистентність до АБ
(2015 – 2017рр.)**

Мікроорганізми	<i>E.coli</i>	<i>E.faecalis</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>S.aureus</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
К-ть пацієнтів Групи АБТ	463(50,1%)	204(22,1%)	68(7,4%)	56(6,1%)	55(6%)	42(4,5%)	36(3,9%)
Пеніциліни	128(27,6%)	64(31,4%)	15(22,1%)	17(30,4%)	18(32,7%)	0	0
Цефалоспорини III	167(36,1%)	69(33,8%)	22(32,4%)	20(35,7%)	17(30,9%)	14(33,3%)	12(33,3%)
Цефалоспорини IV	30(6,5%)	71(34,8%)	6(8,8%)	3(5,4%)	14(25,5%)	5(11,9%)	0
Карбопенем	0	67(32,8%)	3(4,4%)	1(1,8%)	5(9,1%)	13(31%)	4(11,1%)
Фторхінолони II	171(36,9%)	25(12,3%)	25(36,8%)	21(37,5%)	6(10,9%)	23(54,8%)	11(30,6%)
Фторхінолони III	0	14(6,9%)	0	3(5,4%)	2(3,6%)	1(2,4%)	0
Фторхінолони IV	162(35%)	7(3,4%)	27(39,7%)	16(28,5%)	6(10,9%)	19(45,2%)	15(41,7%)
Тетрациклін	150(32,4%)	14(6,9%)	15(22,1%)	14(25%)	2(3,6%)	7(16,7%)	8(22,2%)
Макроліди	301(65%)	84(41,2%)	19(27,9%)	21(37,5%)	39(70,9%)	15(35,7%)	18(50%)
Похідні фосфонової к-ти	0	4(10%)	7(10,3%)	4(7,1%)	0	4(9,5%)	0
Аміноглікозиди	10(2,2%)	58(28,4%)	5(7,4%)	2(3,5%)	5(9,1%)	5(11,9%)	0

Результати та їх обговорення. У переважній більшості випадків 463 (50,1%) збудником УІСВІІ була *E.coli*. Значно рідше виявлялися *E.faecalis* – 204(22,1%), *P.aeruginosa* – 68(7,4%), *S.aureus* – 56(6,1%), *K.pneumoniae* – 55(6%), *Streptococcus spp.* – 42(4,5%) та *Enterobacter spp.* – 36(3,9%) відповідно. Ступінь АБР був розподілений на низьку (<10%), помірну (10 – 20%) та високу (>20%).

Аналіз АБР уропатогенних штамів *E. coli* показав, що рівень резистентності перевищував гранично допустиме значення (>20%) у антибактеріальних препаратів пеніцилінового ряду, цефалоспоринів III покоління, фторхінолонів II та IV покоління, тетрациклінів та макролідів, що свідчить про те, що дані антибактеріальні препарати не слід використовувати в якості емпіричної терапії. При цьому, слід відмітити, що даний збудник високо чутливий до карбопенемів, фторхінолонів III покоління і похідних фосфонової кислоти та незначно виражен а АБР до аміноглікозидів (2,2%).

У *E.faecalis* спостерігається висока АБР до пеніцилінів, цефалоспоринів III та IV покоління, карбопенемів та макролідів. Помірна АБР(10 – 20%) у фторхінолонів II покоління і похідних фосфонової кислоти та низька (<10%) у фторхінолонів III, IV покоління та тетрациклінів.

При аналізі АБР *P.aeruginosa* встановлена висока АБР до пеніцилінів, цефалоспоринів III покоління, фторхінолонів II та IV покоління, тетрациклінів і макролідів. При цьому спостерігається висока чутливість даного уропатогену до фторхінолонів III покоління. Помірна АБР виявлена у похідних фосфонової кислоти. Відповідно низька АБР встановлена для цефалоспоринів IV покоління та карбопенемів.

При вивченні АБР *S.aureus* виявлена висока АБР до пеніцилінів, цефалоспоринів III покоління, фторхінолонів II та IV покоління тетрациклінів і макролідів, при цьому низька АБР прослідковується до цефалоспоринів IV покоління, карбопенемів, фторхінолонів II покоління, похідних фосфонової кислоти та аміноглікозидів відповідно.

При аналізі *K.pneumoniae* встановлена низька АБР до карбопенемів, фторхінолонів III покоління, тетрациклінів та аміноглікозидів, помірна АБР виявлена до фторхінолонів II та IV покоління, до інших груп АБ висока.

При дослідженні АБР *Streptococcus spp.* встановлена висока чутливість до АБ пеніцилінового ряду, помірна АБР простежується до цефалоспоринів IV покоління та аміноглікозидів. Знижена АБР у даного уропатогену встановлена до фторхінолонів та похідних фосфонової кислоти, до інших досліджуваних груп АБ висока.

При вивченні *Enterobacter spp.* визначена висока АБР до фторхінолонів II та IV покоління, тетрациклінів і макролідів.

При вивченні та порівняльній оцінці даних літератури найчастіше причиною виникнення інфекцій сечових шляхів у країнах Європи є *E.coli*, що характеризується високою резистентністю та схильністю до рецидивування.

При аналізі даних Табл.2 виявлена висока АБР *E.coli* до цефалоспоринів III-покоління в Болгарії та Кіпрі (>20%) , в нашому дослідженні також спостерігалася така тенденція. При порівняльному аналізі АБР до фторхінолонового ряду низькою (<10%) залишається лише в Естонії, з власних спостережень чутливість була збережена лише до фторхінолонів III покоління. Лише в 4-х країнах з 15 (Болгарія, Хорватія, Греція та Венгрія) збережена чутливість до аміноглікозидів, що спостерігалася і при аналізі даних нашого центру.

При аналізі звіту Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016 [9] було виявлено, що *K.pneumoniae* високо резистентна до фторхінолонів у таких країнах: як Литва. Польща, Румунія, Греція, Італія та Болгарія при проведенні порівняльної оцінки з даними нашого дослідження АБР залишається помірною до фторхінолонів II та III покоління, та низькою до фторхінолонів IV покоління. АБР даного збудника в Європейських країнах в середньому складає до цефалоспоринів III покоління (25,7%), фторхінолонів (24,6%), аміноглікозидів (19,0%) і карбапенемів (6,1%). В порівняльній оцінці показників нашого центру збережена

висока чутливість *K.pneumoniae* до карбопенемів, аміноглікозидів та фторхінолонів III покоління.

Таблиця .2

АБР (%) *E.coli* в 15 країнах [7,8]

Країна	Цефалоспорины III-покоління	Фторхінолони	Аміноглікозиди	Мультирезистентність
Австрія	9,1	22,3	7,4	2,6
Бельгія	6,0	21,5	9,3	1,4
Боснія і Герцеговина	3,0	15,0	3,0	0
Болгарія	22,9	30,2	17,3	10,1
Хорватія	4,0	15,0	7,0	1,0
Кіпр	36,2	47,4	23,9	18,2
Чехія	11,4	23,5	8,8	3,7
Данія	8,5	14,1	6,4	3,0
Естонія	12,2	9,9	4,8	1,1
Фінляндія	5,1	10,8	5,3	2,7
Франція	8,2	17,9	7,9	2,6
Німеччина	8,0	23,7	7,6	3,6
Греція	14,9	26,6	16,8	10,8
Венгрія	15,1	31,2	14,8	8,3
Ісландія	6,2	14,0	6,2	0,8

P. aeruginosa є одним з найпоширеніших збудників нозокоміальних інфекцій, з огляду на те, що *P. aeruginosa* особливо легко вражає осіб з ослабленим імунним статусом, прогноз погіршується високою резистентністю до дії АБ. По даним EARS-Net 2016 третина (33,9%) виділяють *P. aeruginosa*. У збудника простежується АБР до піперациліну-тазобактаму (16,3%), фторхінолонів (15,0%), карбапенемів (15,0%), цефтазидиму (13,0%) та аміноглікозидів (10,0%). Відповідно до показників нашого дослідження чутливість збережена (АБР<10%) до карбопенемів, фторхінолонів III покоління та аміноглікозидів, при цьому висока АБР до цефалоспоринов III покоління, що відповідає міжнародним показникам.

Висновки. АБР одна із найбільш глобальних проблем у всьому світі. Безрецептурний продаж антибактеріальних препаратів, застосування їх в сільському господарстві, безпідставне їх застосування короткими курсами погіршує дану ситуацію. При вивченні даних літератури та показників нашого дослідження відслідковується щорічна тенденція до зростання АБР мікроорганізмів. В якості емпіричної терапії можуть застосовуватися лише АБ з АБР<10%. При аналізі показників АБР нашого дослідження в якості емпіричної терапії можуть застосовуватися препарати фосфонової кислоти та фторхінолони III покоління, дещо нижче до аміноглікозидів у 5-ти мікроорганізмів (окрім, *E.faecalis* та *Streptococcus spp.*). З метою попередження зростання АБР необхідно створення системного моніторингу та епідеміологічного контролю за антибіотикорезистентністю на всіх рівнях. При виборі антибактеріального препарату для емпіричної терапії слід враховувати локальну та регіональну резистентність, що повинна становити <10%. Необхідно проводити бактеріологічні дослідження з визначенням чутливості мікроорганізмів до АБ, як перед початком лікування, так і в період та після лікування. Звертати безпосередню увагу пацієнтів на дозу препарату та тривалість лікування, що допоможе знизити АБР та покращить якість лікування пацієнтів.

Література:

1. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. Rev Infect Dis. 1988 Jul-Aug;10(4):677-8.
2. Антибіотикорезистентність в хірургії : Монографія /Салманов А.Г., Марієвський В.Ф., Бойко В.В., Іоффе І.В., Тарабан І.А.– Х.:НТМТ. – 2012. –456 с.

3. Florian M.E. Wagenlehner, Matteo Bassetti, José Tirán-Saucedo, Kurt G. Naber Recurrent urinary tract infections: antibiotic resistance and guidelines. European medical journal. – Oct.2014.
4. Hamilton-Miller JM. Antibiotic resistance from two perspectives: man and microbe. Int J Antimicrob Agents. 2004;23(3):209-12.
5. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med. 2010;362(19):1804-13.
6. A.P.MagiorakosaA.SrinivasanB.R.B.CareyY.CarmelM.E.FalagasdeC.G.GiskeF.S.HarbarthJ.F.HindlerG.KahlmeterB.OlssonLiljequistD.L.PatersonK.L.B.RiceJ.StellingmaM.J.StruelensA.VatopoulosJ.T.WeberD.L.Monnet: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical Microbiology and Infection. March 2012, Pages 268-281.
7. European Centre for Disease Prevention and Control . Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network; Stockholm, Sweden: 2012.
8. European Antimicrobial Resistance Surveillance System . EARSS Annual Report 2008. EARSS; Bilthoven, The Netherlands: 2009.
9. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2016. www.ecdc.europa.eu

КОРЕКЦІЇ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ ВАГІТНИХ

Литвинець Є.А., Литвинець В.Є., Гоцуляк Я.В.

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", м. Івано-Франківськ.

Гестаційний пієлонефрит (ГП), або пієлонефрит вагітних - гострий неспецифічний інфекційно-запальний процес з переважаючим ураженням інтерстиціальної тканини та канальцевого апарату нирки з одночасним чи послідовним залученням чашок і миски, який вперше розвинувся під час теперішньої вагітності. На сьогодні ГП є найбільш розповсюдженою екстрагенітальною патологією вагітних. Частота даного захворювання складає, за даними різних авторів 6-15% і, як правило, виникає у вагітних молодого віку в II-III триместрах вагітності (частіше в терміни 20-28 тижнів). Кількість хворих на ГП має чітку тенденцію до зростання.

Важливу роль у патогенезі переважної більшості захворювань сечовидільної системи, в тому числі й ГП, відіграє окисний стрес (ОС), основною причиною якого є дисбаланс у системі "оксиданти-антиоксиданти", що виражається надмірним утворенням АФК і ослабленням ефективності антиоксидантного захисту (АОЗ). Порушення функціонування АОЗ призводить до утворення великої кількості АФК. Володіючи високою реакційною здатністю, АФК можуть незворотно пошкоджувати біологічно важливі молекули, викликаючи запалення внаслідок активації акумульованих у нирках фагоцитів і, як наслідок, виникає оксидативний стрес. Тому взаєморівновага в оксидантно-антиоксидантній системі є важливою ланкою в підтриманні гомеостазу взагалі та при патології нирок зокрема і обумовлює включення в комплексне лікування середників антиоксидантної дії [1, 3, 6].

І все ж, темпи зростання захворюваності ГП в популяції свідчать про недостатню ефективність лікувально-профілактичних заходів, вимагаючи подальшого пошуку шляхів оптимізації лікування таких пацієнток.

Мета дослідження. Вивчення ефективності та антиоксидантної активності препарату на основі сухого екстракту гібіскусу та депротейнізованого гемодеривату із крові телят при лікуванні хворих із гестаційним пієлонефритом.

Матеріал і методи дослідження. Нами проведено обстеження та лікування 70 вагітних із гестаційним пієлонефритом. В залежності від обраної схеми лікування хворі були поділені на дві групи. До складу першої групи (30 осіб) увійшли пацієнтки, які отримували традиційне лікування (відновлення порушеного пасажу сечі, антибіотик з групи цефалоспоринів II або III покоління, та спазмолітик в середньотерапевтичних дозах). Основну групу склали хворі (40 осіб), яким у комплексне лікування був включений препарат на основі сухого екстракту гібіскусу та депротейнізованого гемодеривату із крові телят. Препарат на основі сухого екстракту гібіскусу призначали по 1 капсулі 2 рази на добу на протязі 1 місяця. Депротейнізований гемодериват із крові телят по 5 мл. в/в на протязі 5-ти днів, в подальшому по 1 таблетці 3 рази на добу упродовж ще 20 днів.

Середній вік хворих складав $25,8 \pm 2,6$ років. Групу контролю склали 25 практично здорових вагітних віком від 18 до 40 років.