

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДВНЗ «ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО  
МОЗ УКРАЇНИ»

*На правах рукопису*

**КРАСІЙ НАТАЛІЯ ІВАНІВНА**

УДК 616.24-085.816-008.67:579.22:615.28.015.8

**БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ДИНАМІКА ФОРМУВАННЯ  
АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ У ХВОРИХ ЗІ  
ШТУЧНОЮ ВЕНТИЛЯЦІЄЮ ЛЕГЕНЬ**

03.00.07 – мікробіологія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
доктор медичних наук, професор  
Климнюк Сергій Іванович

Тернопіль 2016

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	11
1.1. Значущість проблеми інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги .....	11
1.2. Особливості інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії.....	15
1.3. Поширення антибіотикостійких штамів та особливості резистентності окремих груп мікроорганізмів до антибіотиків .....	19
1.4. Адгезивні властивості мікроорганізмів .....	30
1.5. Клінічні прояви інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. Роль нозокоміальної пневмонії.....	33
1.6. Деякі напрямки боротьби з полірезистентними мікроорганізмами .....	37
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	44
2.1. Об'єкти та обсяги досліджень .....	44
2.2. Методи дослідження .....	45
2.2.1. Виділення та біохімічна ідентифікація ентеробактерій.....	45
2.2.2. Виділення та ідентифікація неферментуючих аеробних грамнегативних бактерій, зокрема <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> .....	46
2.2.3. Виділення та ідентифікація стафілококів та ентерококів .....	47
2.2.4. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків.....	48
2.2.5. Вивчення адгезивних властивостей мікроорганізмів .....	49
2.2.6. Методи статистичної обробки отриманих результатів .....	49

РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕКТРУ МІКРООРГАНІЗМІВ, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ У 2012-2015 рр. ....	51
3.1. Видовий склад бактерій, ізольованих у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії протягом 2012-2015 рр. ....	51
3.2. Особливості спектру умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених у пульмонологічному відділенні в 2014-2015 рр.....	66
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ .....	73
4.1. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів, виділених у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії.....	73
4.2. Порівняльна характеристика антибіотикочутливості клінічних ізолятів відділень інтенсивної терапії та пульмонологічного відділення.....	96
4.3. Адгезивні властивості мікроорганізми, виділених у ВАІТ та пульмонологічному відділенні .....	107
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	118
ВИСНОВКИ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	135

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АМП	— антимікробні препарати
БЛРС	— бета-лактамази розширеного спектру
ВАІТ	— відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ВАП	— вентилятор-асоційована пневмонія
ВООЗ	— Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ДВНЗ	— Державний вищий навчальний заклад
ІПМД	— інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги
КЗ ТОР	— Комунальний заклад Тернопільської обласної ради
КУО	— колонієутворююча одиниця
МОЗ	— Міністерство охорони здоров'я
НП	— нозокоміальна пневмонія
РФ	— Російська Федерація
СПА	— середній показник адгезії
США	— Сполучені Штати Америки
ТДМУ	— Тернопільський державний медичний університет
ШВЛ	— штучна вентиляція легень
MRSA	— Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	— Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	— Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПМД), за останні кілька десятиріч стали однією з найгостріших проблем сучасної медицини [155, 163, 234]. Ці інфекції існують у всьому світі – на них хворіють до 10 % госпіталізованих хворих у розвинених країнах та 25 % і більше – у країнах, що розвиваються. Останніми роками у світі спостерігається зростання резистентності збудників інфекційних хвороб, яке негативно впливає на результат лікування хворих [10].

За останні 5 років у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) збільшились абсолютна кількість і відсоток полірезистентних штамів ентеробактерій, особливо *Klebsiella pneumoniae*, неферментуючих грамнегативних бактерій, в тому числі *Acinetobacter spp.* і *Pseudomonas aeruginosa*. Встановлені дані про підвищення рівня резистентності відображають загальну глобальну проблему росту стійких штамів [5].

Як було зазначено, етіологічна природа ІПМД відзначається широким колом мікроорганізмів (декілька сотень), яке включає в себе патогенну, але частіше умовно-патогенну флору, межа між якими часто досить розмита. Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги насамперед обумовлені активністю тієї мікрофлори, яка, по-перше, є убіквітарною і, по-друге, якій притаманна виражена тенденція до поширення [21, 22].

В Україні тривалий час проблемі ІПМД не надавали належного значення. Випадки ВЛІ в лікувальних установах, як правило, приховували, реєстрацію цих інфекцій майже не проводили [5, 29]. В основному, фіксували такі спалахи захворювань, коли приховати їх було практично неможливо. Можна навести такі порівняння: захворюваність інфекціями, які пов'язані з наданням медичної допомоги становить: у Швеції – 117 випадків на 1000 хворих, в Іспанії – 100 / 1000, США – понад 50 / 1000, а в Росії – всього 0,9-0,8 / 1000 (середній показник 2004-2010 рр.) [8, 141]. В Україні реєструється лише декілька тисяч випадків ІПМД на рік (із них 45 % – післяопераційні ускладнення, 43 % – гнійно-септичні інфекції

новонароджених і породіль, 6 % – інфекції сечовивідних шляхів і 6 % – інші інфекції). Виходячи із показника захворюваності у світі, який оприлюднюється Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), фахівці вважають, що реальна захворюваність на ППМД на теренах України повинна бути, як мінімум, на порядок вища [1, 131].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у відповідності з планом наукових досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» і є частиною планової наукової роботи кафедри хірургії навчально-наукового інституту післядипломної освіти «Розробка методів підвищення безпеки та ефективності оперативного лікування основних хірургічних захворювань в умовах поліморбідності» № державної реєстрації 0113U01276, шифр теми 617.55-089.-U 36.8., яка виконувалась в межах державної науково-технічної програми «Розробка і впровадження стандартів сучасних технологій діагностики та лікування найбільш поширених захворювань в охорону здоров'я України» (код програмної класифікації 2301040).

**Мета дослідження:** підвищення ефективності методів прогнозування, боротьби та профілактики інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, у відділенні інтенсивної терапії на основі вивчення біологічних властивостей (антибіотикочутливості, адгезивності) досліджуваних ізолятів та проведеного мікробіологічного моніторингу.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити домінуючі види умовно-патогенної мікрофлори хворих з штучною вентиляцією легень (ШВЛ) відділення інтенсивної терапії.

2. Простежити динаміку домінування різних умовно-патогенних мікроорганізмів серед хворих відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ).

3. Зробити порівняльний аналіз видового складу мікроорганізмів, виділених від хворих у тяжкому стані (ВАІТ) та хворих легкого та середнього ступеня важкості (пульмонологічне відділення).

4. Простежити динаміку антибіотикорезистентності виділених ізолятів від хворих ВАІТ та порівняти профілі антибіотикочутливості мікроорганізмів, виділених від хворих пульмонологічного відділення.

5. Встановити взаємозв'язок біологічних властивостей мікроорганізмів, зокрема, вплив антибіотикорезистентності на рівень адгезивності.

6. На основі проведених досліджень, надати рекомендації щодо запобігання поширеності резистентних мікроорганізмів та раціонального вибору антибіотикотерапії хворих ВАІТ.

**Об'єкт дослідження:** умовно-патогенні мікроорганізми, виділені від хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ та хворих пульмонологічного відділення.

**Предмет дослідження:** біологічні властивості мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*, неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів, стафілококів: культуральні, морфологічні, біохімічні; їх чутливість до антибіотиків та адгезивність.

**Методи дослідження:**

- бактеріологічний – застосовувався для визначення біохімічних характеристик та ідентифікації мікроорганізмів, виділених від хворих та їх антибіотикочутливості;

- фізичний – включав мікроскопічне дослідження адгезивних властивостей виділених штамів мікроорганізмів;

- статистичний – встановлювали відносну частку ознаки у статистичній сукупності у відсотках (М) та її похибку (м) (крім випадків 0,0 % і 100,0 %), визначали коефіцієнт кореляції (r), рівень достовірності (p);

- програмний – використовували для обробки даних кількості мікроорганізмів та визначення частки антибіотикочутливості виділених мікроорганізмів за допомогою комп'ютерної програми WHO-NET 5.1.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі вперше з урахуванням сучасних підходів до мікробіологічного моніторингу на

регіональному рівні проведено комплексний аналіз видового складу умовно-патогенної мікрофлори, виділеної від хворих в межах одного відділення інтенсивної терапії.

Простежено зміну спектру мікроорганізмів в динаміці досліджуваних років, здійснено порівняльний аналіз виділених умовно-патогенних штамів у відділенні інтенсивної терапії та пульмонологічного відділення з метою вивчення впливу тяжкості хворих на формування їх мікробного пейзажу.

Відстежено динаміку виникнення резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Показано сучасні відмінності у рівнях стійкості до антибіотиків мікроорганізмів, виділених у відділенні інтенсивної терапії та пульмонологічному відділенні.

Доповнено наукові дані щодо впливу антибіотикочутливості мікроорганізмів клінічних ізолятів на їх адгезивні властивості.

**Практичне значення одержаних результатів.** У результаті вивчення біологічних властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених з різних біотопів хворих відділення інтенсивної терапії, розроблено практичні рекомендації щодо обґрунтованого використання антибіотиків в стаціонарі. В практичну діяльність впроваджено удосконалення контролю за домінуючими мікроорганізмами за допомогою міжнародної моніторингової програми WHO-NET 5.1, яка дає можливість проводити комплексне спостереження за циркулюючими клінічними штамми бактерій в стаціонарі.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дисертації впроваджено у лікувально-профілактичний процес з метою покращення протиепідемічних заходів з подолання інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, в КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня», Тернопільській комунальній міській лікарні швидкої допомоги, в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях з метою доповнення знань щодо інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та їх розповсюдженню на кафедрі мікробіології, вірусології ВДНЗ України Буковинський державний медичний університет», Львівського національного медичного університету



імені Данила Галицького, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням заочного аспіранта кафедри мікробіології, вірусології та імунології Красій Н.І. Автор самостійно виконала етапи планування дисертації та літературно-інформаційного пошуку, сформулювала мету й задачі, опанувала методи дослідження. Експерименти та забір матеріалу, усі бактеріологічні дослідження проведені особисто. Автором створено електронну базу результатів дослідження в комп'ютерній програмі WHO-NET 5.1. Основні наукові положення, обґрунтування та висновки, відображені в дисертації, належать Красій Н.І.

Дисертантом проведена первинна та кінцева обробка результатів досліджень, їх статистичний аналіз, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено впровадження запропонованих методик у практику.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення, висновки та рекомендації доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях з міжнародною участю Галицькі анестезіологічні читання: «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Тернопіль, 2011, 2012); науково-практичних конференціях «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2013, 2014, 2015); підсумковій LIX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2013, 2015, 2016); міжнародній науковій конференції «Мікробіологія та імунологія – перспективи розвитку в XXI столітті» (Київ, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтична мікробіологія і клінічна лабораторна діагностика» (Харків, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2016).

**Публікації.** Результати роботи відображені у 20 опублікованих наукових працях (1 – одноосібно): 6 статей у фахових наукових виданнях рекомендованих

ДАК України (1 стаття опублікована у журналі, який включено до Міжнародної наукометричної бази Google Scholar, 1 стаття опублікована в журналі, який включено до міжнародних наукометричних баз SciVerse Scopus, EBSCOhost, Google Scholar), 2 статті в іноземних виданнях, 12 – у збірниках тез доповідей наукових конференцій.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **1.1. Значущість проблеми інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги**

За визначенням Європейського бюро ВООЗ, інфекцією, пов'язаною з наданням медичної допомоги (ІПМД) (синоніми – госпітальна інфекція, нозокоміальна інфекція, внутрішньолікарняна інфекція. Термін запропонований ВООЗ в 2012 році.) вважається будь-яке клінічно виражене захворювання мікробного походження, яке уражає хворого в результаті його госпіталізації чи звернення за медичною допомогою, а також інфекційне захворювання персоналу лікарні в силу здійснюваної ним діяльності в даному закладі [1, 141]. Налічується понад 100 нозологічних форм ІПМД, збудниками яких є близько 300 видів мікроорганізмів, і перелік проблемних збудників цих інфекцій постійно розширюється [2, 3, 142].

Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги – одна з найважливіших складових загальної проблеми забезпечення якості медичної допомоги та створення безпечного лікарняного середовища [4, 5, 6]. Актуальність їх визначається глобальним характером розповсюдження та вкрай негативними наслідками для здоров'я хворих та в цілому для економіки держави [7], особливо тому, що вони викликаються антибіотикорезистентними штамми [143].

Сьогодні ІПМД є практично в усіх країнах світу і становлять серйозну проблему для лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я цих країн. Вони, як правило, приєднуються до основного захворювання, подовжують терміни лікування, суттєво обтяжуючи його перебіг, завдаючи неабияких економічних втрат.

За статистичними даними експертів ВООЗ ІПМД в розвинутих країнах виникають у 5-10 % пацієнтів, а у відділеннях інтенсивної терапії – понад 25 % хворих [141]. У країнах, які розвиваються, цей показник може деколи перевищувати

навіть 40 %. Так, у Німеччині частота виникнення ППМД сягає 3,6-6,3 %, в Іспанії – 3,9-9,9 %, Франції – 6,7 %, Норвегії – 6,3 %. У США частка таких інфекцій досягає 5,7 %. В Україні цей показник сягає – 7,8-8,2 % [8, 9]. Щорічно в Європі реєструється понад 5 млн випадків інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги (46-93 випадки на 1000 пацієнтів). Це вимагає понад 25 млн. додаткових ліжко-днів перебування хворих у лікувальних закладах. У цілому ж додаткове лікування, догляд, реабілітація таких хворих потребують не менше 13-24 мільйонів евро щороку. В США щорічно ППМД реєструють у понад 2 мільйонів осіб (7,5 % від загального числа госпіталізованих), включаючи 5-35 % пацієнтів, госпіталізованих у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), у Німеччині – 500-700 тис. осіб, в Угорщині – 100 тис., що складає приблизно 1 % населення цих країн [144].

За даними Центру по контролю і профілактиці захворювань США, в країні щорічно вмирає від захворювань, викликаних антибіотикостійкими бактеріями, понад 20000 хворих. Це вимагає понад 20 млрд доларів витрат [143]. Тільки один день перебування хворого в стаціонарі обходиться при цьому в 3152 долара. Деякі дослідники вважають, що частка ВЛІ, виникнення яких можна попередити шляхом впровадження заходів інфекційного контролю, в країнах з високим економічним розвитком становить 20 %, а в країнах, які розвиваються, – навіть понад 40 % [10, 144].

Незважаючи на розробку численних заходів профілактики ППМД, насамперед, застосування найновіших антибіотиків різних поколінь, говорити про перемогу над цими інфекціями зарано [11], а летальність при них залишається достатньо високою, досягаючи часом 30-40 %. Так, Шамаєвою С.Х. зі співавторами (2010) було відмічено, що за даними Спеціалізованого центру екстренної медичної допомоги (Якутськ), запально-деструктивна патологія органів черевної порожнини в 35,4 % випадків ускладнюється інтраабдомінальною ППМД [12].

Савельєв В. С., Генфальд Б.Р. (2006), Голубкова А.А., Богусевич Ю.А. (2009) зазначають, що в Російській Федерації (РФ), за даними офіційної статистики

щорічно реєструють близько 30 тис. випадків ППМД. До 85 % з них – це гнійно-септичні інфекції хірургічних хворих [13, 14, 15].

Проблема подолання ППМД ускладнюється тим, що переважна кількість збудників є полірезистентними до більшості антибіотиків, які використовуються в клініці [4].

За даними ВООЗ [141], стійкість до антибіотиків збудників діарейних інфекцій, пневмонії, інфекції сечовивідних шляхів, сепсису є серйозною причиною для занепокоєння. Згідно спостережень Gupta K. (2002), який прослідковує регіональні тенденції розповсюдження антибіотикостійкості, резистентність до триметоприму-сульфометаксазолу в збудників інфекцій сечовивідної системи в різних регіонах США коливається в межах 18-20 %, а резистентність до амоксициліну досягає 30 % [145]. Автор робить висновок про необхідність застосовування альтернативних протимікробних засобів.

Деякі дослідники відмічають особливу значущість проблеми поширення ППМД серед новонароджених та у хворих із хронічними обструктивними захворюваннями легень [8, 16, 17].

Багаторічні спостереження засвідчують, що тенденції до зниження частоти ППМД немає. Навпаки, ситуація стає критичною. Адже, протягом останнього десятиріччя в усьому світі ППМД все більш поширюються, і вони викликаються насамперед збудниками, стійкими в першу чергу до антибіотиків, а часто й до антисептиків і дезінфектантів [1, 19, 142].

В Україні тривалий час проблемі ППМД не надавали належного значення. Випадки ППМД в лікувальних установах, як правило, приховували, реєстрацію цих інфекцій майже не проводили [5]. В основному, фіксували такі спалахи захворювань, коли приховати їх було практично неможливо. Можна навести такі порівняння: захворюваність інфекціями, які пов'язані з наданням медичної допомоги становить: у Швеції – 117 випадків на 1000 хворих, в Іспанії – 100/1000, США – понад 50/1000, а в Росії – всього 0,9-0,8/ 1000 (середній показник 2004-2010 рр.). В Україні, ситуація аналогічна тій, яка склалась в РФ. На жаль, і на сьогодні, офіційна статистика захворюваності ППМД в нашій країні не відображає

істину картину. В Україні реєструється лише декілька тисяч випадків ІПМД на рік (із них 45 % – післяопераційні ускладнення, 43 % – гнійно-септичні інфекції новонароджених і породіль, 6 % – інфекції сечовивідних шляхів і 6 % – інші інфекції) [4]. Виходячи із показника захворюваності у світі, який оприлюднюється ВООЗ, фахівці вважають, що реальна захворюваність на ІПМД на теренах України повинна бути, як мінімум, на порядок вища [1, 18].

Як було зазначено, етіологічна природа ІПМД відзначається широким колом мікроорганізмів (декілька сотень), яке включає в себе патогенну, але частіше умовно-патогенну флору, межа між якими часто досить розмита. Інфекція, пов'язана з наданням медичної допомоги насамперед обумовлена активністю тієї мікрофлори, яка, по-перше, є убіквітарною і, по-друге, якій притаманна виражена тенденція до поширення [20, 21, 22, 23]. Серед причин, які пояснюють таку агресивність бактерій, можна зазначити насамперед значну природну й набуту стійкість госпітальних штамів до ушкодження фізичними та хімічними чинниками навколишнього середовища, невибагливість у процесі росту й розмноження, тісну спорідненість з нормальною мікрофлорою, високу контагіозність, підвищену вірулентність і легке набуття резистентності до антибіотиків та антисептиків [24, 25, 26, 27].

Проблема лікарської стійкості мікроорганізмів набула глобального характеру: сьогодні у медичній практиці застосовуються понад 150 антибіотиків, однак, більшість із них використовується поза призначенням лікарів, що врешті призводить до неефективної хіміотерапії хворих у закладах охорони здоров'я через поширення стійкості до препаратів внаслідок такого їх нераціонального використання [27, 28, 29, 145].

Спектр збудників ІПМД широкий. Він включає числені грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми, кокоподібні та паличкоподібні [30, 31, 32].

Як відмічає багато дослідників, у різних країнах за останні 20-30 років суттєво збільшилася частка ентеробактерій у розвитку патології людини: все частіше опортуністичні інфекції у пацієнтів з імунодефіцитами спричиняються представниками саме цієї родини. При різних станах, які супроводжуються

послабленням резистентності макроорганізму, ентеробактерії, здатні проникати в тканини і тканинні рідини організму, складаючи до 80 % клінічних ізолятів з усіх грамнегативних бактерій і викликаючи до 50 % всіх випадків бактеріємії, близько 70 % гастроентеритів і понад 70 % інфекцій сечовивідних шляхів [33]. Тому, без сумніву, аналіз наявності етіологічних чинників та їх антибіотикочутливості є необхідним компонентом поточної роботи кожної мікробіологічної лабораторії, який є беззаперечним компонентом планування емпіричної терапії в лікувальному закладі [34, 35, 36].

## **1.2. Особливості інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії**

Вже не викликає ніякого сумніву, що ВАІТ слід розглядати як епіцентри виникнення ПІМД через наявність специфічного профілю, високовірулентних популяцій мікроорганізмів, які призводять до порушення механізмів захисту хворого та використання різноманітних малоінвазивних процедур [147, 148, 149, 150]. Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги є причиною збільшення тривалості перебування хворих у ВАІТ. Загальне використання антибіотиків у десятки разів більше саме в палатах інтенсивної терапії, порівняно із загальними палатами лікарняних закладів. Адже до 60 % пацієнтів ВАІТ отримують антибіотики. Визначають чотири основних шляхи появи полірезистентних штамів бактерій у відділеннях: виникнення резистентних штамів внаслідок мутацій, відбір стійких штамів, інтродукція та поширення стійких штамів [147, 149]. Наявність полірезистентних збудників підсилює згубний вплив нозокоміальної інфекції, збільшуючи економічні витрати на лікування одного пацієнта на 6000-30000 доларів [147, 150, 153]. Незважаючи на те, що показники смертності були скориговані з урахуванням додаткових чинників, таких як тяжкість захворювань, його тривалість, вони зростали у тричі, якщо захворювання було спричинене полірезистентними збудниками [151, 152].

Для раціонального вибору антимікробних препаратів необхідне знання про збудників, які найчастіше викликають ППМД, та їх резистентність до антимікробних засобів в конкретному стаціонарі. Ось чому велике значення має достовірність цих даних, які повинні бути отримані за допомогою визнаних у світі та добре відтворюваних методів [37, 39, 40].

Перелік проблемних збудників ППМД у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації, зважаючи на їх особливості в останні роки динамічно розширюється. [41, 42, 43].

Бельский Д.М. (2012) вважає, що і сучасних відділеннях анестезіології та реанімації формується нова і збільшується чисельно особлива «мікробіологічна ніша», яка представлена собою тривалий час госпіталізованими хворими, які потребують штучної вентиляції легень, тривалого використання центральних венозних або сечових катетерів, які знаходяться на штучному харчуванні, потребують екстракорпоральних методів детоксикації тощо [45]. Все це суттєво підвищує необхідність налагодження інфекційного контролю в стаціонарах та уніфікації єдиних критеріїв різних видів ППМД в світі, що дозволить реально оцінити розповсюдженість подібних ускладнень у стаціонарах.

Найпоширенішими у ВАІТ вважають мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* (30,5 %), неферментуючі грамнегативні бактерії – 17 % [41, 42, 43, 45, 46, 47, 48]. Особливої значущості набувають метицилінрезистентні *S. aureus*, ванкоміцинрезистентні ентерококи, стійкі коагулазонегативні стафілококи [45, 49, 147, 148, 149, 158, 159].

Було показано, що за останні 5 років у всіх ВАІТ РФ збільшилася абсолютна кількість і частка полірезистентних штамів ентеробактерій, особливо *K. pneumoniae*, неферментуючих грамнегативних бактерій, у тому числі *Acinetobacter spp.* і *P. aeruginosa* [50]. Часто до них приєднуються *Haemophilus influenzae*, а також метицилінрезистентні золотисті стафілококи, пневмококи. Отримані дані щодо зростання резистентності відображають загальну глобальну проблему й тенденцію зростання кількості стійких штамів [44]. Аналогічні дані отримані й в Україні, зокрема, в Хмельницькій області зберігається високий



відсоток полірезистентної грамнегативної флори (39,5 %), зумовлений *A. baumannii* (18,48 %), *K. pneumoniae* (5,04 %), *P. aeruginosa* (3,36 %) [50]. Кілька факторів впливають на таке швидке поширення збудників ППМД у відділеннях інтенсивної терапії. Це, наприклад, нові мутації, які призводять до появи стійких штамів, а також недостатній інфекційний контроль у закладах охорони здоров'я [51, 150].

*P. aeruginosa*, як збудник нозокоміальних інфекцій, створює чи не одну з основних проблем при виборі тактики антибіотикотерапії в хірургічних стаціонарах. Це зумовлюється не тільки стійкістю цих бактерій до антибактеріальних препаратів, але й особливостями патогенезу таких захворювань. Зокрема, тяжкі септичні стани, спричинені псевдомонадами, частіше розвиваються на тлі супутньої поліорганної патології. Саме тому лікування інфекцій, викликаних *P. aeruginosa*, завжди заставляє задумуватися над можливістю його вкрай недостатньої ефективності [160, 161].

За даними Pradhan N.P. et al. (2014), найчастіше з дихальних шляхів хворих відділення реанімації виділялися штами *Acinetobacter spp.* – до 40 %, а 21 % з них були полірезистентними [162].

Виконуючи дослідження в у відділенні інтенсивної терапії та реанімації Тульської обласної лікарні, було виявлено домінування грамнегативної флори (75 % зразків). Серед них найчастіше були ізольовані *P. aeruginosa* (31,7 %), та *E. coli* (17 %), рідше *Enterobacter* (14 %) и *Acinetobacter* (11 %). Коагулазонегативним стафілококам – *S. epidermidis* – належало 17 %, а *S. aureus* – 8 %. Грибкову флору – *Candida* виявляли нечасто – 3,7 % випадків. [52].

Vincent J.L. et al. (2009) було узагальнено результати міжнародного спостереження за ППМД у відділеннях інтенсивної терапії [149]. Показано, що 51 % хворих у них були інфіковані. До 60 % культур, виділених від них, були грамнегативними, 47 % – грампозитивними, 19 % представляли гриби. Найчастіше ізолювалися *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, стафілококи. Якщо інфекції викликалися резистентними до антибіотиків штамми бактерій, рівень смертності таких хворих був удвічі вищим, ніж у неінфікованих.

Асоційовані з псевдомонадами ускладнення супроводжуються високою ранньою летальністю, яка практично не залишає часу для уточнення чутливості мікроорганізму до антибіотиків, отож вибору засобів цілеспрямованої терапії. Як зазначає Салманов А.Г., додаткові витрати на лікування інфекцій, викликаних мультирезистентними штамми *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, а також метицилінорезистентними *S. aureus* і ванкоміцинорезистентними ентерококами становлять від 7 тис. до 98,5 тис. доларів, а тривалість госпіталізації збільшується в 7 разів [45].

Подібні тенденції зафіксовані Савельєв В.С. та ін. [13]. З досліджених 246 штамів збудників ІПМД, грамнегативна мікрофлора складала 61 % всіх ізолятів, грампозитивна – 37 % , а 2 % припадало на *Candida spp.* Найчастіше виділяли штами *S. aureus* (20,3 %), рідше *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*: 18,3 %, 14,6 %, 13,4 % 8,1 % відповідно, *Enterococcus spp.* – 13,2 %. Аналіз антибіотикочутливості виділених штамів показав, що активними проти *Acinetobacter spp.* були іміпенем (91,1 % штамів), ампіцилін/сульбактам (64,4 %). Ізоляти *P. aeruginosa* зберігали чутливість до іміпенему (88,9 % штамів), цефтазидиму (69,4 %), амікацину (58,3 %). *Klebsiella spp.* та *E. coli* також мали високу чутливість до іміпенему (90-97 %), амікацину (91-95 %), а останні – ще й до ципрофлоксацину (50 %).

Серед *S. aureus* було 94 % штамів, резистентних до оксациліну, проте всі вони були чутливими до ванкоміцину [13].

Провідна роль у виникненні ІПМД серед півтисячі обстежених хворих відділенні реанімації та інтенсивної терапії однієї з найбільших лікарень Кузбаського регіону належала *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* і представникам родини *Enterobacteriaceae*. Останнім – понад 2/3 випадків [32].

У разі необхідності початку емпіричної терапії слід враховувати, що найчастішими основними збудниками верхніх дихальних шляхів і сечовивідних шляхів є *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, а збудниками катетер-асоційованих інфекцій кровоносної системи і післяопераційного менінгіту – MRSA

та MSSA. Звичайно, надійність вибору препарату досягається завдяки постійному моніторингу рівня чутливості збудників до антибіотиків [44].

Вибираючи препарати для антибактеріальної терапії, слід взяти до уваги, що карбапенеми зберігають активність щодо більшості інфекцій, викликаних паличкоподібною флорою. У той же час, відмічено розповсюдження полірезистентних штамів *P. aeruginosa*, нечутливих як до іміпенему, так і меропенему. За таких умов надзвичайно актуальним є зниження селективного тиску карбапенемів за рахунок вибору альтернативних препаратів із доведеною активністю щодо інших представників госпітальної флори, наприклад, проти *K. pneumoniae* – амікацин, а *E. coli* – амікацин, гентаміцин [51].

### **1.3. Поширення антибіотикостійких штамів та особливості резистентності окремих груп мікроорганізмів до антибіотиків**

Розвиток антибіотикорезистентності мікроорганізмів пов'язаний насамперед із виробленими в ході еволюції біохімічними механізмами. Формування стійкості у всіх випадках обумовлено генетично: придбанням нової генетичної інформації або зміною рівня експресії власних генів. Наступні біохімічні механізми стійкості бактерій до антибіотиків на сьогоднішній день досить добре відомі: модифікація мішені дії антибіотика, інактивація самого антибіотика, зменшення проникності зовнішніх структур бактеріальних клітин, формування нових метаболічних шляхів і активне виведення антибіотика з бактеріальної клітини. Різним видам бактерій притаманні свої механізми розвитку резистентності [53, 54, 148, 153].

Багатьма авторами відмічено, що в останні роки у розвитку ІПМД зростає роль грамнегативних і зниження грампозитивних бактерій [55, 153].

Протягом останніх 15 років поява і поширення стійких до бета-лактамних антибіотиків штамів *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* та *A. baumannii* стала серйозною проблемою в усьому світі [163]. Особливе занепокоєння викликає підвищення резистентності до цефалоспоринів 3-го і 4-го покоління та

карбапенемів. Грамнегативні бактерії використовують для цього різні молекулярні механізми [164, 165 ].

До 15-20 % всіх ППМД викликані штамами *P. aeruginosa*. Вона вважається одним з основних збудників нозокоміальних пневмоній, викликає третину всіх уражень сечостатевої системи у урологічних хворих і вважається причиною 20-25 % гнійних хірургічних інфекцій і первинних грамнегативних бактериємії [57].

Як відомо, *P. aeruginosa* має надзвичайно високу резистентність (91-100 % штамів) до природних і напівсинтетичних пеніцилінів, і навіть до антисиньогнійних препаратів: карбеніциліну, азлоциліну та інгібіторзахищених пеніцилінів, таких як амоксицилін/клавуланат і ампіцилін/сульбактам. Внаслідок мутацій в генах, які регулюють продукцію відповідних ензимів, та активність яких не інгібується сульбактамом, клавуланатом і тазобактамом *P. aeruginosa* здатна синтезувати хромосомні бета-лактамази класу C (Amp C) [58, 59, 60, 166, 167].

Все ж таки високу природну активність щодо госпітальних штамів псевдомонад зберігають аміноглікозиди II (крім гентаміцину) і III поколінь. В основі стійкості до аміноглікозидів лежить три основні механізми: по-перше – модифікація ділянки зв'язування рибосом з антибіотиками, по-друге, зниження транспортування антибіотика всередину бактеріальної клітини і, по-третє, ферментативна інактивація препаратів їх плазмідними лактамазами [58].

Ось чому у практиці дискутуються різноманітні методи введення препаратів та випробовуються їх комбінації. Зокрема, вважають, що ефективною буде монотерапія меропенемом з використанням режиму тривалої інфузії [61]. Можливе застосування антисиньогнійних препаратів, таких як: карбеніциліну, тикарциліну, – а також цефалоспоринів з антисиньогнійною дією: цефоперазону, цефтазидиму, цефепіму в максимально допустимих дозах [7, 62].

Стійкість до фторхінолонів (ципрофлоксацину і офлоксацину) є реальною проблемою при лікуванні ППМД. Найшвидше вона формується саме у клінічних ізолятів синьогнійної палички [60, 63]. Так, наприклад, колонізація шкірних покривів і слизових оболонок *Pseudomonas aeruginosa* спостерігається більш, ніж у 50 % пацієнтів, які отримують препарати широкого спектру дії [64]. Серед

фторхінолонів найбільшу природну антипсевдомонадну активність має ципрофлоксацин, однак клінічне значення його невелике, тому що є повідомлення про недостатню здатність ерадикації цього збудника при тяжких інфекціях [58, 168].

Деякі автори акцентують увагу саме на достатньо високій резистентності *P. aeruginosa* до тетрацикліну, нітрофуранів, хлорамфеніколу і метронідазолу [10, 65, 66, 67]. Подібні спостереження стосуються й поліміксину, хоча він рідко використовується у клінічній практиці [68]. Як відомо, найбільшу природну активність щодо синьогнійної флори проявляють карбапенеми (тіенам і меронем), що пов'язано з їх порівняно невеликою молекулярною масою. Саме ця особливість дозволяє препаратам легко дифундувати через клітинну стінку мікроорганізма. Однак природну активність карбапенемів все ж таки обмежує наявність у псевдомонад декількох вироблених механізмів стійкості: продукції бета-лактамаз класу Оха-31 і бета-лактамаз класу В (металолактамази), втрати в результаті мутації одного з поринових білків мембрани або зниження його експресії та активного виведення ліпофільних антибіотиків із їх цитоплазми – еффлоксні насоси [58, 169, 170, 171]. Помічено, що протипсевдомонадна активність меропенему у дослідах *in vitro* майже двадцятикратно перевищує таку ж у іміпенему. Ці дані, отримані в ВАІТ 4 стаціонарів швидкої допомоги м. Москви [63].

За результатами проведених обстежень у ВАІТ м. Мінська провідна роль збудника ІПМД належала *P. aeruginosa*, яка переважно була резистентною саме до препаратів, які часто застосовували: резистентними до меропенему було 64,6 % штамів, амікацину – 43,2 %, цефепіму – 78,7 %, цефтазидиму – 48,1 %, цефтріаксону – 75,6 %, цефотаксиму – 88,9 %, ципрофлоксацину – 72,6 %, левофлоксацину – 77,6 %. Автори висловили припущення, що наявність такої поєднаної резистентності до меропенему, бета-лактамів, фторхінолонів і хлорамфеніколу, а отже, поширення полірезистентних штамів *P. aeruginosa* відбувається внаслідок гіперактивації системи активного еффлокса. Паралельно висока протипсевдомонадна активність була притаманна іміпенему/циластатину

(69,9 % чутливих збудників, а резистентних – 19,1 %). Такі дослідження, які характеризують сформовану епідситуацію у ВАІТ, за думкою авторів, вимагають створення системи суворого інфекційного контролю та особливої формулярної системи антибіотикотерапії для запобігання невиправдано широкого та необгрунтованого призначення антибактеріальних препаратів у ВАІТ [58].

Osmon S. et al. (2004) зауважує, що найбільше число випадків неадекватної антибіотикотерапії та летальних випадків спостерігається саме при синьогнійній інфекції [171].

За даними 13-річних досліджень Croughs P.D. et al. (2013), подібні тенденції відмічено в Нідерландах: а саме – швидке зростання резистентності *P. aeruginosa* до цефтазидиму – 6,5 разів, імipенему – у 3 рази меропенему – 2 рази, цефепіму – на 33 % і до ципрофлоксацину – у 2,3 рази. Майже 50 % штамів синьогнійної палички, виділеної в 2009 р. набули резистентності і до меропенему, і до сульперазону [167].

Доводиться констатувати, що виділення мультирезистентних штамів *P. aeruginosa*, а часто й *Acinetobacter spp.* у відділеннях загальної реанімації стало реальністю [31].

Відмічено, що *Acinetobacter spp.*, як і псевдомонади стали одними із значущих етіологічних чинників ППМД, які достатньо важко піддаються лікуванню внаслідок розповсюдження серед них антибіотикорезистентних варіантів. Дослідниками підкреслюється, що таке збільшення числа випадків антибіотикостійкості серед *Acinetobacter spp.* диктує необхідність пошуку нових та ефективних методів лікування [172].

За даними літератури, частота виявлення антибіотикостійких мікроорганізмів зростає із збільшенням тривалості перебування хворих у ВАІТ: при менше ніж 2-тижневому перебуванні бактерії виділяли в 42-54 % випадків, понад 2-тижні – в 76 %. При поступленні у ВАІТ штами *Acinetobacter baumannii* висівали в 15 % випадків, до кінця першого тижня – частота виділення зростала утричі (50 %), понад 2 тижні – у 4 рази (61 %). Паралельно змінювалася не тільки частота виявлення збудників, але й спектр їх чутливості до антибіотиків. Штами *A. baumannii* на 1-му тижні в 14 % випадків були чутливі до карбапенемів, в

33 % – до амікацину, в 25 % – до нетилміцину, однак починаючи з 2-го тижня відзначалася майже 100 % резистентність до карбапенемів та аміноглікозидів, і чутливість зберігалася лише до колістину і тігецикліну [69, 171].

Відмічене суттєве зростання стійкості до антибіотиків *Acinetobacter spp.* створює суттєві проблеми лікування пацієнтів у ВАІТ [173]. За даними Shakibaie M.R. (2012), понад 70 % виділених штамів були резистентні до іміпенему, а 66 % – до ципрофлоксацину [174]. Майже всі ізоляти були резистентні до піперациліну, а 93,3 %, 53,3 % і 93,3 % з них були стійкі до піперацилін/тазобактаму, амікацину і цефепіму відповідно.

Ретельний аналіз динаміки антибіотикорезистентності нозокоміальних *Acinetobacter spp.* у російських ВАІТ за період 1995-2004 рр. показує значне підвищення частоти їх стійкості до амікацину – понад 50 %. Вже у 2002-2004 рр. понад 90 % госпітальних штамів *Acinetobacter spp.* були нечутливими до піперациліну, піперацилліну/тазобактаму, цефтазидиму, гентаміцину та амікацину, ципрофлоксацину і левофлоксацину, цефоперазону. Активність цефепіму також була невисокою – 65,4 % штамів були помірно резистентні, а 11,5 % з них були резистентні до даного препарату [67].

Однак інші літературні джерела свідчать, що практично всі ізольовані штами *A. baumannii* зберігали чутливість до цефоперазону/сульбактаму, іміпенему, меропенему [171].

У клінічній лікарні університету Ladoke Akintola пацієнти були найбільш контаміновані штамми *Acinetobacter baumannii* у ВАІТ (72,7 %). Ізоляти показали стійкість до амікацину і ципрофлоксацину у 100 % випадків і в 90,9 % – до цефтріаксону і цефтазидиму, а також до інших антибіотиків, які використовуються в даному дослідженні: піперациліну (81,8 %), іміпенему (72,7 %), гентаміцину (72,2 %), і меропенему (63,6 %). Це дослідження показало, що штами *A. baumannii* володіли множинною лікарською стійкістю. Тому регулярний моніторинг, і раннє виявлення стійкості до цих антибіотиків необхідні [175].

Разом з тим, більш широке застосування резервних антибіотиків з групи карбапенемів і захищених цефалоспоринів III покоління (сульперазону) в

відділеннях загальної реанімації, а також у інших реанімаційних відділеннях призвело до формування пулу полірезистентних штамів грамнегативних бактерій. Хоча вибір максимально активних сучасних протимікробних препаратів у хворих, які знаходяться у тяжкому або критичному стані, достатньо обґрунтований. А такий «пресинг» потужних антибактеріальних препаратів за останні роки сприяв селекції резистентних госпітальних штамів грамнегативних бактерій, у тому числі стійких до меропенему і сульперазону [176].

Протягом багатьох років цефалоспорины III покоління розглядалися як препарати вибору при лікуванні госпітальних інфекцій, викликаних представниками родини *Enterobacteriaceae*. Однак в останні роки відзначено істотне збільшення стійкості ентеробактерій саме до цієї групи антибіотиків [177]. Як відомо, найважливіший механізм стійкості грамнегативних бактерій, особливо *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* до цефалоспоринів пов'язаний з продукцією  $\beta$ -лактамаз, причому найбільшу загрозу становлять  $\beta$ -лактамази розширеного спектру (БЛРС), здатні гідролізувати цефалоспорины [70, 71, 72, 147, 154, 178, 179, 178, 181]. Цей фермент кодується плазмідними генами, і це створює суттєві труднощі в здійсненні контролю за їх передачею при виникненні спалахів госпітальної інфекції. Хоча бета-лактамази розширеного спектру *K. pneumoniae* були вперше виявлені в Європі у 80-тих роках, зараз відомо понад 500 типів таких ферментів [183, 184]. Доведено, що грамнегативні мікроорганізми мають різні механізми стійкості до антибіотиків [73, 74].

Показано також існування перехресної резистентності між фторхінолонами, піперацилін-тазобактамом, цефтазидимом, тобраміцином [181, 184].

До найпоширеніших ферментів з хромосомною локалізацією генів належать  $\beta$ -лактамази класу C (Amp C) [64]. Цей фермент зумовлює клінічну неефективність всіх цефалоспоринів; крім того, спостерігається дуже висока частота асоційованої стійкості до гентаміцину і тобраміцину, в деяких установах ще й тенденція до зростання асоційованої резистентності до фторхінолонів і амікацину. У таких ситуаціях ефективність зберігають цефалоспорины IV покоління і карбапенеми [30, 56].



Продуцентами БЛРС можуть бути різні ентеробактерії, але найчастіше вони визначаються у *Klebsiella spp.* і *Escherichia coli* [184, 185]. У зв'язку з плазмідною локалізацією ці ферменти можуть легко передаватися іншим ентеробактеріям, що пояснює госпітальні спалахи інфекцій, викликаних БЛРС-продукуючими бактеріями [49]. Ці дані співпадають з результатами, отриманими при багатоцентровому дослідженні MYSTIC: серед країн Європи найвищу частоту розповсюдження БЛРС (до 40 % серед всіх вивчених ентеробактерій) стабільно відзначають у РФ та Польщі, в окремих лікувальних установах РФ частота таких штамів серед *Klebsiella spp.* перевищує 90 %. [75, 76].

За даними Alvarez-Lerma F. et al. (2006), у відділенні нейрореанімації в одній з клінік Іспанії в структурі виділеної при пневмоніях мікрофлори перше місце посідала *K. pneumoniae*, причому число резистентних штамів протягом останніх років збільшилося в 3,5 рази [221].

При аналізі даних щодо стійкості нозокоміальних штамів *K. pneumoniae* та *E. coli*, виділених у 2002-2004 р.р., була виявлена висока частота їх резистентності до гентаміцину (75,2 % і 53,9 %, відповідно) і відмічена порівняно невисока активність амікацину (31,4 % чутливих штамів) у *K. pneumoniae*. До ципрофлоксацину були резистентними 38,1 % клебсієл і 51,5 % штамів кишкової палички. Моксифлоксацин і левофлоксацин мали дещо вищу активність порівняно з ципрофлоксацином щодо *K. pneumoniae* – нечутливими до цих антибіотиків були 26,7 % і 28,3 % штамів відповідно, а щодо *E. coli* – 51 % і 51,3 % нечутливих штамів відповідно [78].

За даними German National Reference Center (2014), який проводив спостереження за ПІМД, стало відомо про зростаючі темпи поширення ентеробактерій, продукуючих БЛРС, виділених у відділеннях інтенсивної терапії та хірургічних відділень країни [188].

Іміпенем і меропенем приблизно в рівній мірі зберігають активність проти ентеробактерій, які продукують БЛРС, але все ж таке масове емпіричне призначення карбапенемів сприяє селекції полірезистентних штамів грамнегативних бактерій, тому їх слід застосовувати суворо за показаннями [75].

За даними Європейського центру з попередження та контролю за захворюваннями (2008) саме представники родини *Enterobacteriaceae*, зокрема, *E. faecium* та *E. coli* є тими, які підлягають суворому інфекційному контролю [153].

Таким чином, аналізуючи літературну інформацію, можна дійти висновку, що більшість ентеробактерій, які спричиняють тяжкі нозокоміальні інфекції, все ж таки мають достатньо високу чутливість до карбапенемів, які активні відносно продуцентів БЛРС. Висока частота синтезу БЛРС штамми, ізольованими у ВАІТ, вимагає уважного ставлення до застосування цефалоспоринів III-IV поколінь та фторхінолонів. Однак, навіть якщо штам, який продукує БЛРС, має чутливість до цефалоспоринів, призначати ці препарати недоцільно. Хоча в разі цефепіму та цефоперазону/сульбактаму все ж доцільно орієнтуватися на результати оцінки чутливості [63]. Переваги меропенему доведені і в ході фармакоекономічного моделювання. Завдяки більш високій клінічній і бактеріологічній, в порівнянні з імipенемом, ефективності, застосування меропенему скорочує тривалість перебування хворих у ВАІТ, знижуючи тим самим загальну вартість лікування, незважаючи на дещо вищу вартість препарату [186].

Неадекватна терапія тяжкої інфекції, незалежно від її локалізації та типу збудника, збільшує ризик летального результату. Це ще раз переконує в доцільності проведення адекватної емпіричної антибіотикотерапії, яка базується на локальних даних про структуру та чутливість циркулюючих у даному стаціонарі збудників.

Наслідком необґрунтовано широкого використання ко-тримоксазолу в клінічній практиці на території нашої країни наприкінці ХХ сторіччя став високий рівень стійкості *H. influenzae* по відношенню до даного препарату. Зважаючи на цей факт, ко-римоксазол не може більше використовуватися у лікуванні хворих на інфекції верхніх дихальних шляхів [80].

Золотисті стафілококи зберігають високу значущість і є одними з найважливіших збудників нозокоміальних інфекцій, включаючи метицилінорезистентні *S. aureus* (MRSA), вперше описані на початку 60-х років. Інфекції, викликані такими *S. aureus*, є серйозною проблемою для світової системи

охорони здоров'я [81, 189, 190, 196]. Це підтверджується даними National Nosocomial Infections Surveillance (2001) [81]. У США ці стафілококи суттєво впливають на захворюваність і смертність хворих [154, 191, 192]. Факторами ризику розвитку інфекцій, викликаних MRSA, є перебування у ВАІТ, ШВЛ, попередня госпіталізація та антибіотикотерапія, наявність внутрішньосудинних катетерів, назофарингеального носійство MRSA, контакт з пацієнтами, інфікованими MRSA [82, 193].

Значення цих бактерій було підтверджено програмами, які вказують на значущість *S. aureus* як нозокоміального патогена в опікових, ортопедичних, реанімаційних та інших відділеннях [78, 194]. За результатами дослідження "РЕЗОРТ" поширеність MRSA в російських ВАІТ, в середньому, склала 49,9 % [78]. При цьому відмічено збільшення частки MRSA в порівнянні з 2000-2001 рр. на 46,8 % [7]. На даний час роль *S. aureus* як збудника нозокоміальних інфекцій, зокрема, бактеріємії у ВАІТ дещо знижується [146, 195]. Однак, за даними Національного комітету системи з контролю нозокоміальних інфекцій, у США *S. aureus* є відповідальним за 12 % всіх нозокоміальних інфекцій, 19 % післяопераційних ранових інфекцій, 16 % інфекцій кровоносної системи і 20 % нозокоміальних пневмоній, в тому числі пов'язаних із штучною вентиляцією легень. Його ізолюють при ендокардитах, менінгітах, катетерасоційованих ангіогенних інфекціях [17, 63, 195].

Таке широке розповсюдження шпитальних інфекцій стафілокової етіології можна пояснити високою вірулентністю збудника та поширенням саме метицилінрезистентних *S. aureus*, які мають свій особливий механізм резистентності до  $\beta$ -лактамних антибіотиків – мутації у пеніцилінзв'язуючому білку клітинної стінки ПСБ-2 [7, 197, 198, 199].

Дослідники припускають, що більшість штамів *S. aureus* продукує  $\beta$ -лактамази (понад 90 %), які руйнують природні та деякі напівсинтетичні пеніциліни (ампіцилін, карбеніцилін, піперацилін, азлоцилін та ін.) Цей механізм стійкості стафілококів опосередкований плазмідами і часто асоціюється також із стійкістю до макролідних антибіотиків, тетрациклінів, хлорамфеніколу та деяких

інших препаратів. У той же час, пеніциліназостабільні пеніциліни (оксацилін, клоксацилін, діклоксацилін), інгібіторзахищені пеніциліни (амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам), цефалоспорины та карбапенеми стійкі до гідролізу цими ферментами [17]. Отже, при виділенні *S. aureus* з клінічного матеріалу безумовно слід вважати, що він стійкий до бензилпеніциліну і незахищених напівсинтетичних пеніцилінів. Важливо, що в більшості випадків у таких штамів стафілококів спостерігається асоційована стійкість до аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів і тетрациклінів, 50-90 % ізолятів зберігають чутливість до фторхінолонів, проте їх клінічна ефективність при MRSA-інфекції в режимі монотерапії остаточно не доведена. З фторхінолонів найбільшу активність проти MRSA проявляє за градієнтом зменшення активності моксифлоксацин, далі фторхінолони можна розташувати в такому порядку: моксифлоксацин → левофлоксацин → ципрофлоксацин → офлоксацину [17].

Досліджені нозокоміальні *S. aureus* (включаючи MRSA) зберігали достатньо високу чутливість до лінезоліду, ванкоміцину, даптоміцину що дозволяє використовувати їх для лікування [199, 201]. Високою активністю щодо даних штамів володіли також фузидин і ко-тримоксазол (99,6-97 % чутливих штамів відповідно). Резистентність до рифампіцину за даними "РЕЗОПТ" складала 20,3 %, а серед штамів MRSA - 33,7 %, у той час як у 2000-2001 рр.. рифампіцин був активний щодо 96 % нозокоміальних штамів *S. aureus* [40].

Зазвичай, коагулазонегативні стафілококи (зокрема, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) мають суттєво меншу клінічну значущість порівняно з коагулазопозитивним *S. aureus*. Є певні складності при оцінці їх біологічної ролі. Вважають, що виділення коагулазонегативних стафілококів з ран, дихальних шляхів, дренажів з черевної порожнини слід швидше за все треба розцінювати як обсіменіння матеріалу мікроорганізмами, і клінічного значення така ситуація не має. У той же час, виділення цих бактерій з крові або сечі більш, ніж в одній пробі, можна розцінювати як клінічно значущий результат. Слід мати на увазі, що етіологічне значення коагулазонегативних стафілококів доведено у розвитку

інфекцій у новонароджених, наприклад, менінгітів, а також у хворих, які знаходяться на перитонеальному діалізі [39, 81].

Ентерококи, особливо їх ванкоміцинрезистентні варіанти (VRE) також є одними з частих причин ІПМД і виникнення VRE протягом останніх десятиліть (1-25% з початку 1980-х років) [146, 202, 203, 204, 205].

Ентерококи характеризуються невисокою вірулентністю. У здорової людини вони представляють собою нормальну мікробіоту кишок, можуть виявлятися і в порожнині рота [82, 83, 84].

Ентерококи часто висівають при абдомінальних інфекціях, однак оцінити їх етіологічне значення складно вважають, що при первинному або вторинному перитоніті вони швидше за все є колонізуючими мікроорганізмами, однак при третинному перитоніті або внутрішньочеревних абсцесах їх етіологічна значущість зростає [85]. При ранових інфекціях ентерококи, зазвичай, колонізують вогнище інфекції, однак переважно вони завжди виділяються в асоціації з іншими мікроорганізмами і не мають самостійного клінічного значення. Більш значуща роль ентерококів при інфекціях сечовивідних шляхів, а також при інфекційному ендокардиті, нейрохірургічній патології [5, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93]. Зростає їх роль і в ускладненні перинатальної патології, зокрема *E. faecium* [94].

Найважливіше практичне значення мають *Enterococcus faecalis*, *E. gilvus*, *E. pallens*, *E. faecium* зустрічається нечасто, але вони характеризуються полірезистентністю до багатьох антибактеріальних засобів, крім ванкоміцину і лінезоліду. Більшість штамів *E. faecalis* чутливі до ампіциліну, який є препаратом вибору при цій інфекції (при тяжких процесах – в комбінації з гентаміцином). При неефективності цієї комбінації слід використовувати ванкоміцин або лінезолід. При інфекції, яка викликана *E. faecium*, найдоцільнішою схемою є включення комбінації ванкоміцину і гентаміцину або лінезолід [82, 207].

В 90-ті роки минулого сторіччя поширилися штами ентерококів, стійкі до ванкоміцину [208]. У 2000-2001 рр. частота виявлення ванкоміцинрезистентних ізолятів у ВАІТ у США досягла 25-30 %, а в 2002 р. – вже 37,5 %. Інфекції, викликані VRE, характеризуються високою атрибутивною летальністю (30-40 %),

що пов'язано із не завжди вчасно призначеною адекватною антибактеріальною терапією внаслідок низької клінічної ефективності ванкоміцину в цих ситуаціях [179, 206]. Частка ванкоміцинрезистентних ентерококів є найвищою у *E. faecium*, понад 80-85 % яких набули паралельно резистентності до ампіциліну, та пеніциліну, а понад 50 % з них – до гентаміцину. Найзначущим чинником ризику VRE-інфекцій є тривала терапія ванкоміцином, наприклад, пацієнтів з імуносупресією [209]. Частота висівання ванкоміцинрезистентних ентерококів у ВАІТ європейських країнах нижча (2-3 %). Проте можливе швидке глобальне поширення цих штамів. Однак судити про реальне поширення VRE не можливо через відсутність широких епідеміологічних досліджень їх резистентності [94, 210, 211, 212].

Враховуючи, що у хворих, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації спостерігаються імунодефіцитні стани, є ризик виникнення кандидозу [162, 211, 212]. Деякі автори відмічають, що суттєво (вдвічі) за 1999-2003 рр. зросла роль патогенних штамів *Candida* [213]. Проблема поглиблюється появою резистентних до протигрибкових препаратів збудників, наприклад, *C. albicans* та інших подібних штамів, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* [214].

#### **1.4. Адгезивні властивості мікроорганізмів**

Відомо, що вірулентність штамів залежить від їх ступеню адгезивності. Адгезія мікроорганізмів – один із факторів їх вірулентності, який визначає перший етап колонізації субстратів [95, 96, 97]. Для проникнення крізь захисні бар'єри макроорганізму та подальшої персистенції в ньому бактерії повинні мати високу здатність заселяти слизові оболонки біологічних ніш людини [215]. Адгезія є одним із чинників, що забезпечують колонізацію мікроорганізмів та їх подальше розмноження в певних біотопах [98, 99]. Не спроможні до адгезії бактерії видаляються з організму людини механізмами природного захисту. Адгезивність мікроорганізмів до еукаріотичних клітин є початковою ланкою патогенезу при розвитку інфекційних захворювань, що викликають патогенні та умовно-патогенні

штами, і одним із механізмів захисної дії представників нормальної мікрофлори, яка безпосередньо бере участь у формуванні пристінкових шарів слизових оболонок [100, 101].

Здатність бактерій до адгезії може змінюватись залежно від різних факторів: ступеня вірулентності мікроорганізмів, умов культивування, фази росту культури тощо [102]. Адгезивна активність стафілококів залежить від наявності манозо-збагаченого глікокаліксу, який включає в себе фрагменти тейхоєвих кислот та білки [216].

При дослідженні адгезивних властивостей представників умовно-патогенної мікрофлори, було встановлено, що коагулазонегативні стафілококи, зокрема *S. epidermidis*, мають високу адгезивну активність, в порівнянні з середньою адгезивністю *S. aureus*. А найвищі показники адгезії демонстрували ентеробактерії. У захисті макроорганізму від адгезії патогенних бактерій важливе значення надається його природній резистентності. Так, встановлено, що *K. pneumoniae* прилипають до слизової порожнини роту при зниженому виділенні слини та її слабколужній реакції. На процес взаємодії бактерій з епітелієм слизових оболонок впливають також і присутні в слині лізоцим, лактоферин, а також фізіологічний стан організму [103]. При визначенні залежності адгезивної активності клебсієл від еколого-кліматичних умов встановлено, що серед культур, виділених у бактеріоносіїв, активними було 75,8 %, при чому досліджені штами виявились переважно низько- (33,5 %) та середньоадгезивними (20,03 %). Серед цих бактерій у 2,5 рази частіше зустрічались штами з низькими значеннями середнього показника адгезії [104].

Синьогнійні палички володіють різними адгезивними структурами, що забезпечують їм високу адгезивну здатність: фімбрії, N-ацетилнейрамінова кислота [105].

Численними дослідженнями встановлено, що адгезивні властивості мікроорганізмів змінюються внаслідок впливу на них антибіотиків [106]. У літературі є дані, що антибактеріальні препарати в субінгібуючих концентраціях можуть змінювати молекулярну архітектоніку зовнішньої поверхні бактерій та

деякі функції бактерій, наприклад, здатність адгезувати до поверхні клітин макроорганізму, рухливість, чутливість до механізмів імунного захисту макроорганізму, поверхневу енергію бактерій, тим самим впливаючи на їх вірулентність [107]. Доведено, що низькі концентрації антибіотиків ефективно знижують здатність патогенів до адгезії та колонізації [216]. Виявлено зменшення прилипання стрептококів до клітин слизової оболонки ротової порожнини після попередньої їх експозиції з пеніциліном, клембсіел, оброблених тетрацикліном [103]. Внутрішньошлункове введення цефалексину і еритроміцину веде до тривалої колонізації кишківника умовно-патогенними ентеробактеріями і стафілококами, резистентними до застосованих антибіотиків. Довготривалість персистенції умовно-патогенних бактерій в кишечнику пов'язана з посиленням їх адгезії до ентероцитів. Антимікробні препарати таких груп, як: карбапенеми, аміноглікозиди, поліміксин – значно знижували ступінь адгезивної активності синьогнійної палички. Причому, в більшості випадків максимальне пригнічення адгезивності відмічена при достатньо малих концентраціях. Препарати інших груп у цілому давали менш виражену інгібіцію, особливо в межах мінімальної бактерицидної концентрації. А еритроміцин навіть призводив до підвищення адгезивної активності окремих штамів псевдомонад. Тобто, інгібіція адгезивності залежить від механізму дії препарату. Крім того, дослідниками відмічалось, що ступінь адгезивності штамів синьогнійної палички корелював із резистентністю до антибактеріальних препаратів [108]. Адгезивна здатність представників умовно-патогенної мікрофлори залежить від способу введення антибіотиків. Під час дробного орального введення антибіотиків адгезія вище згаданих бактерій зростає в більшій мірі, ніж при безперервному введенні.

Вивчення адгезивних властивостей мікроорганізмів є однією з найактуальніших проблем сучасної мікробіології. Як видно з наведених даних, ведуться широкі дослідження взаємодії мікрофлори з клітинами дихального, шлунково-кишкового, урогенітального шляхів.



Необхідно детальніше дослідити адгезивну здатність резистентних бактерій, оскільки питання адгезії представників умовно-патогенних мікроорганізмів висвітлені в різних джерелах літератури недостатньо.

### **1.5. Клінічні прояви інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. Роль нозокоміальної пневмонії**

Нозокоміальна пневмонія (серед них і вентиляторасоційована) (НП) залишається найактуальнішою проблемою сучасних багатoproфільних стаціонарів. Вона є другою за частотою серед ППМД і перша як причина смертності хворих. За даними різних авторів частота госпітальної пневмонії коливається залежно від місцевих умов, контингенту хворих і становить 5-15 випадків на 1000 госпіталізованих пацієнтів, при інтубації трахеї зростає в 6-20 разів [109, 110, 111, 217, 237].

Як доведено багаторічними спостереженнями, госпітальні пневмонії у відділах анестезіології та реанімації, як правило, виникають на тлі застосування антибіотиків широкого спектру насамперед з профілактичною метою. Це, у свою чергу, призводить до суттєвих змін мікроекології людини, в результаті чого відбувається елімінація нормальної антибіотикочутливої мікрофлори людини, а її місце на шкірі, оболонках дихальних шляхів та інших біотопів заповнюють стійкі госпітальні штами бактерій. Враховуючи, що у більшості хворих таких відділень проводять ШВЛ, яка є досить травматичною, рівень неспецифічної резистентності дихальних шляхів суттєво знижується, що полегшує колонізацію нижніх відділів дихальних шляхів умовно-патогенними госпітальними мікроорганізмами [196].

Подібні особливості відмічає Голубовская О.А. (2011). Вона зазначає, що у мікробному пейзажі культур, ізольованих з патологічних вогнищ, у всіх випадках, за винятком ангіогенного сепсису, переважно виділяли грамнегативну флору, яка циркулювала в даному відділенні. Внаслідок проведеної антибактеріального лікування відбувалася селекція мікроорганізмів наприкінці першого тижня

перебування у відділенні з біоматеріалу половини пацієнтів починали виділятися штами, стійкі до стартової терапії [109, 112].

Як зазначає Іванова Т.А. (2009), Богушевич Ю.А. (2010) нозокоміальні пневмонії посідають третє місце в структурі ППМД, поступаючись інфекціям м'яких тканин і сечовивідних шляхів [112, 113]. У 33-70 % випадків летальні наслідки безпосередньо пов'язані з такою пневмонією.

Багаторічний досвід підтверджує, що раціональна антибактеріальна терапія неможлива без визначення етіологічного агенту та антибіотикостійкості найприоритетніших патогенів ППМД. Враховуючи це, не викликає заперечення доцільність знання конкретної епідеміологічної ситуації як у стаціонарі, такі в відділенні реанімації та інтенсивної терапії [73]. Саме дані про збудників у конкретному стаціонарі, рівні їх природної та набутої стійкості допомагає раціонально спланувати й організувати етіологічну та емпіричну антимікробну терапію [114].

Захворюваність на НП залежить від багатьох чинників: вік пацієнтів, тяжкість перебігу основного й супутніх захворювань, обсяг інвазивних втручань тощо. Летальність від НП досягає 10-30 %, а у осіб, які перебувають на ШВЛ, може сягнути 70 %.

Незважаючи на такий високий рівень смертності хворих на НП, летальний наслідок не завжди є прямим результатом захворювання, оскільки такі високі показники можуть бути обумовлені наявністю у пацієнтів з НП тяжких супутніх захворювань. Тому визначити так звану атрибутивну летальність, тобто ту, яка безпосередньо пов'язана із НП, буває дуже складно. Атрибутивну летальність визначають як частку смертельних випадків від НП, які б не відбулися б за відсутності інфекції [44]. За даними досліджень, із загальної кількості померлих, яким було встановлено діагноз НП, лише у 25-50 % з них смерть була безпосереднім наслідком цього захворювання [114, 222, 223, 224]. Згідно більшості досліджень, частота НП становить 0,5-1 % від загального числа госпіталізованих пацієнтів і 15-25 % від тих, які знаходяться у ВАІТ. Як особливу категорію НП можна розглядати пневмонію в пацієнтів, які перебувають на ШВЛ. Це так звана

вентиляторасоційована пневмонія (ВАП). Частота їх виникнення у такої категорії хворих становить 9-27 %. Однак, настільки високі показники можуть бути обумовлені наявністю у пацієнтів з НП тяжких супутніх захворювань, тому визначити так звану атрибутивну летальність, ту, яка безпосередньо пов'язана із НП, буває дуже складно.

Регресійний аналіз летальності безпосередньо пов'язаної з НП показує, що вона знаходиться на рівні 30-50 % і залежить від флори, що викликала її [225].

Дані про поширеність нозокоміальної пневмонії в стаціонарах нашої країни обмежені.

При нозокоміальній пневмонії роль грамнегативних бактерій також надзвичайно актуальна. Як було зазначено, вони часто виступають етіологічними чинниками хірургічних інфекцій, зокрема, перитоніту, інфекції органів хірургічного втручання, ускладнень опікової хвороби й цукрового діабету. Найчастіше це ентеробактерії та неферментуючі бактерії (*P. aeruginosa*), які нерідко висівають в асоціаціях із стафілококами, анаеробами та ентерококами, серед яких переважно зустрічається *E. faecalis* [23, 25, 111, 116].

Про суттєвий вплив етіологічного чинника НП свідчать такі спостереження: при НП, викликаній *P. aeruginosa* летальність досягає 25-35 %, аналогічна ж летальність спостерігається при пневмонії, викликаній представниками родини *Enterobacteriaceae* [219].

Якщо етіологічним чинником є *S. aureus* летальність – 15-35 %, якщо анаероби поєднуються з грамнегативними бактеріями – 10-20 %, а *H. influenzae* і *S. pneumoniae* – 10-20 %. Більшість випадків неефективного лікування НП пов'язують з наявністю полірезистентних збудників: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* і метицилінрезистентних штамів *S. aureus* [227, 228, 229].

Насамперед, це представники родини *Enterobacteriaceae* – *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, коагулазопозитивні та коагулазонегативні стафілококи, *Candida spp.* [25, 111]. Інші зазначають, що найчастішими збудниками ППМД є *Klebsiella spp.* (17,2 %),

*Pseudomonas spp.* (10,9 %) і *Proteus spp.* (8,3 %), коагулазонегативні стафілококи (16,7 %), а також *S. aureus* (11,7 %) [118]. У той же час, у 75 % ентеробактерій, ізольованих від пацієнтів ВАІТ, доведена їх здатність продукувати бета-лактамази розширеного спектру. І тільки карбапенеми та захищені антибактеріальні препарати (цефоперазон/сульбактам) зберігають свою активність щодо них.

Серед всіх збудників нозокоміальної пневмонії у хворих, які знаходяться на ШВЛ, необхідно виділяти ті, які найчастіше зустрічаються у даному закладі охорони здоров'я, насамперед у конкретному відділенні, так як їх спектр, зазвичай, буває достатньо постійним. Слід враховувати, що полірезистентні *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, метицилінорезистентні стафілококи, як правило, не бувають збудниками пневмонії при проведенні ШВЛ менше 7 діб, а також у пацієнтів, які не отримували до цього в стаціонарі антибіотики. Було відмічено, що кількість полірезистентних бактерій збільшується у багатьох закладах охорони здоров'я за умови наявності факторів ризику, наприклад, тривала ШВЛ, яка передуює застосуванню антибіотиків. Тому стартова антибактеріальна терапія у пацієнтів може істотно відрізнятись в різних стаціонарах і навіть відділеннях одного лікувального закладу через різницю в поширеності госпітальної флори. У зв'язку з цим, призначення антибіотиків для лікування, окрім загальних вимог національних рекомендацій, має обов'язково враховувати поширеність полірезистентної флори в даній установі. При розробці режимів емпіричної терапії необхідно знання резистентності локальної флори [119, 120].

Дослідження, які проводили в чотирьох великих клініках Чехії, підтвердили, що у хворих реанімаційних відділень, які перебували на ШВЛ, нозокоміальна пневмонія була спричинена в 81 % випадків *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* та *Escherichia coli*. У 37 % випадків виділені штами були здатні до продукції бета-лактамаз широкого спектру. Неадекватну антибіотикотерапію отримували 49 % хворих, що сприяло формуванню антибіотикорезистентності штамів у відділеннях реанімації. Виявлено, що кожен третій хворих у ВАІТ помирає від нозокоміальної пневмонії [230].

У деяких клініках Індії найчастіше з дихальних шляхів хворих відділення реанімації висівали *Acinetobacter spp.* – 40,4 %, з них 21 % штамів якого виявилися полірезистентними [231].

Тривалий моніторинг спектру виділених мікробів показав, що серед них домінували грамнегативні бактерії – 75,0 % ізолятів, з яких представлені *P. aeruginosa* – 30,3 % [12]. Було показано, що 95,2 % виділених штамів *P. aeruginosa* зберігали чутливість до карбапенемів – меропенему, 71,8 %, – цефтазидиму, 72,7 % – цефепіму. До напівсинтетичного аміноглікозиду амікацину були чутливими 68,4 % виділених штамів. Проте слабку активність мали гентаміцин, тобраміцин ципрофлоксацин, до яких чутливі були відповідно 15,4 %, 24,8 %, 23,9 % штамів.

За даними моніторингової програми антимікробної резистентності Trends (SMART) у Сполучених Штатах найактивнішими антибіотиками щодо мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* у відділеннях інтенсивної терапії були амікацин, ертапенем і іміпенем-циластатин, у той час як найнижчу активність мав ампіцилін/сульбактам. Проте амікацин був єдиним препаратом з високою активністю проти *P. aeruginosa*. Амікацин, цефтазидим, цефтріаксон, ципрофлоксацин, левофлоксацин та іміпенем-циластатин виявляли високу резистентність щодо ентеробактерій у хворих ВАІТ, а цефепім і цефтазидим – щодо *P. aeruginosa* [232]. Автори відмічали більший рівень стійкості ізолятів у відділеннях інтенсивної терапії порівняно з іншими відділеннями.

### **1.6. Деякі напрямки боротьби з полірезистентними мікроорганізмами**

Більш високий рівень антибіотикорезистентності збудників до антибіотиків госпітальних інфекцій порівняно з іншими етіологічними чинниками слід враховувати при плануванні антибіотикотерапії. Визначення основних тенденцій динаміки резистентності найважливіших збудників ІПМД є вкрай необхідним при виборі антибіотика саме для конкретного хворого, а також для розробки програм емпіричної антибактеріальної терапії в стаціонарі [39, 75, 122, 123].

Напевно, жоден із перспективних міжнародних проектів за спостереженням антибіотикорезистентності не можна використовувати для обґрунтування емпіричної терапії як ППМД, так і позаликарняних інфекцій. Хоча подібні проекти дозволяють здійснювати довготривалий прогноз розповсюдження стійкості серед клінічно значущих мікроорганізмів, однак вони не враховують локальні особливості цих процесів. Для визначення місцевих особливостей поширення стійких штамів необхідно використовувати дані національних, регіональних і локальних спостережень за динамікою антибіотикорезистентності [242, 243]. Без сумніву, для профілактики або лікування захворювання застосування антибіотиків доцільно і абсолютно виправдано. Однак результати досліджень показали, що в понад 50 % випадків відсутня необхідність у застосуванні антибіотиків або робиться їх невірний вибір чи і дозування антибактеріального препарату. Таке нераціональне застосування антибіотиків, як неодноразово доведено, додатково сприяє розвитку резистентності у штамів до них [124].

Роботи, які стосуються спостереження за антибіотикорезистентністю є важливими, однак, достовірних даних, які підтверджують їх вплив на ефективність антибактеріальної терапії та поширення стійкості серед мікроорганізмів, все ж таки вкрай мало. Є лише поодинокі приклади того, коли слід за виявленням фактів збільшення розповсюдження стійкості внаслідок розробки і реалізації спеціальних заходів частоту резистентності вдавалося знизити [124].

Враховуючи механізми резистентності бактерій до антибіотиків, можливе створення нових антимікробних засобів, зокрема, нових інгібіторів бета-лактамаз, а також використання лактоферину й продуктів його розпаду, враховуючи їх біологічні властивості [125, 234].

Prowle J.R. зі співавторами (2011) показали в своїй роботі, що ризик смертності у пацієнтів, що мають внутрішньовенні катетери зростає практично вдвічі, якщо розвивається сепсис, збудниками якого були *Candida*, *Staphylococcus aureus* та грамнегативні палички [235].

У зв'язку з надзвичайно високим рівнем різних ускладнень у період перебування в стаціонарі ВООЗ проголошена Програма Безпеки Пацієнта [126].

Однією з головних її складових є Програма інфекційної безпеки. Виходячи з неї, контролю над поширеністю госпітальних інфекцій особливо у ВАІТ надається ключове значення. Адаже антибактеріальну терапію, тут отримують понад 60 % пацієнтів, і найчастіше використовуються антибіотики широкого спектру дії або комбінації декількох антибактеріальних препаратів. І, як вважають, саме інтенсивне використання препаратів широкого спектру дії, цефалоспоринів третього покоління, ванкоміцину, іміпенему, внутрішньовенних фторхінолонів сприяє появі та поширенню резистентності до АМП серед нозокоміальних збудників [17, 41, 42, 155]

Основну роль у розповсюдженні ІПМД відіграє механізм передачі, який реалізується при проведенні діагностичних або лікувальних процедур, причому його значення все більш зростає, адже за даними ВООЗ, близько 30 % інвазійних втручань виконується без достатнього на те обґрунтування. Даний механізм реалізується також внаслідок невиконання персоналом правил асептики та антисептики, порушення режиму стерилізації і дезінфекції медичного інструментарію та приладів [127].

Вже не викликає сумнівів, що гігієна рук є найпростішим, найефективнішим засобом для запобігання ІПМД [232, 236]. Проте, дотримання медичними працівниками на практиці елементарних правил гігієни рук неприпустимо низьке у всьому світі, що робить гігієну рук однією з основних проблем для фахівців інфекційного контролю. Отож, слід підкреслити, що першим кроком до запобігання розповсюдження резистентних мікроорганізмів, є ретельне знання елементарних правил гігієни рук і їх суворе дотримання медичними працівниками. Такий крок сприятиме зменшенню частоти ІПМД і значно поліпшить якість охорони здоров'я [147].

Складність ситуації в практичній медицині полягає ще й в тому, що навіть найсучасніші мікробіологічні методики часто не в змозі дати клініцисту швидку відповідь або навіть взагалі уточнити збудника захворювання. У цьому випадку на допомогу приходять знання про наймовірніших етіологічних агентів конкретних нозологічних форм захворювань, та орієнтовний спектр природної активності

антибіотиків і рівня набутої резистентності до них у даному регіоні і конкретному стаціонарі, відділенні. Останнє представляється найважливішим при плануванні антибактеріальної терапії інфекцій в стаціонарі, де відзначається найвищий рівень набутої резистентності, а недостатня оснащеність мікробіологічних лабораторій та низький рівень стандартизації досліджень з оцінки антибіотикочутливості не дозволяють сформулювати реальне уявлення про епідеміологічну ситуацію в медичній установі і розробити зважені рекомендації з лікування [42, 49].

Частка грамнегативних бактерій у виникненні шпитальних інфекцій з року в рік зростає. Як показали дослідження Демещенко В.А. та співав. (2008), як збудник ППМД домінували *P. aeruginosa*, і тільки 54,6 % цих штамів зберігали чутливість до обох карбапенемових препаратів (іміпенему та меропенему), 27,3 % штамів – до цефтазидиму, 18,2 % – до піперацилін/тазобактаму і 9,1 % – до цефепіму [128].

Як доведено багаторічними спостереженнями госпітальні пневмонії у відділах анестезіології та реанімації, як правило, виникають тлі застосування антибіотиків широкого спектру насамперед з профілактичною метою. Це у свою чергу призводить до суттєвих змін мікроекології людини, в результаті чого відбувається елімінація нормальної антибіотикочутливої мікрофлори людини, а її місце на шкірі, оболонках дихальних шляхів та інших біотопів заповнюють стійкі госпітальні штами бактерій [111].

Таким чином, багаторічний досвід подолання ППМД свідчить, що антибактеріальна терапія пацієнтів, які перебувають на лікуванні в відділенні інтенсивної терапії, є складною проблемою. Це пов'язано з тим, що від адекватності вибору антибіотиків при інфекціях в ВАІТ нерідко залежить життя пацієнта. Переконаливо показано, що невірний вибір антибактеріального препарату погіршує результат хвороби і є найбільш значущим незалежним чинником ризику летального результату у цих пацієнтів.

Сучасна бактеріологія має все ж таки обмежені можливості щодо швидкої діагностики та оцінки антибіотикочутливості виділених штамів. Ось чому вивчається етіологічна структура та розповсюдженість збудників для розробки стратегії і тактики керуванні епідемічним процесом у відділенні [52].



Спостерігається два піки захворюваності – квітень-червень і вересень-листопад, що співпадає із максимальним завантаженням стаціонару [129].

Етіологічна значущість культур залежала від діагнозів хворих. Етіологічними чинниками ранових інфекцій були кокоподібні бактерії: *S. aureus* (35,3 % штамів), *S. epidermidis* (14,9 %), *Streptococcus pyogenes* (9,9 %). Рідко виділяли *E. coli* – 14,1 %. При перитонітах етіологія кардинально змінювалася. На першому місці були представники родини *Enterobacteriaceae*: *E. coli* – 50,7 %, *K. pneumoniae* – 13,7 %, *S. epidermidis* – 8,2 % [129].

Створена персоніфікована база даних «Збудники внутрішньолікарняних інфекцій» в програмі електронних таблиць Microsoft Excel 2003, що включає 121 параметр (дані про хворого, виділеному збудника, його чутливості до антибіотиків, деяким антисептикам та дезінфектантів). Вона розроблена і курується кафедрою мікробіології «НГІУВ» і містить відомості про 3445 штамів мікроорганізмів, виділених від 1785 хворих [52].

При лікуванні гнійно-запальних ускладнень, які виникали в описаному закладі охорони здоров'я, активними препаратами були офлоксацин (93,7 % чутливих ізолятів), цефотаксим (89,7 %), цефоперазон (87,3 %), ципрофлоксацин (85,3 %). Саме ці антибіотики можна рекомендувати для емпіричної терапії. У той же час майже третина виділених штамів були резистентними до ампіциліну, гентаміцину та оксациліну.

Вважають, що не зважаючи на всі складності, контроль за збудниками та їх антибіотикостійкістю повинний стати рутинною практикою будь-якого закладу охорони здоров'я [237]. Особлива увага повинна надаватися саме штамам з множинною лікарською стійкістю [238].

Рекомендовані такі напрямки боротьби з поширенням ППМД: попередження інфікування, діагностика і лікування інфекційних захворювань, попередження передачі штамів [149, 211]. Ця робота вимагає тривалих зусиль, і слід зауважити, що все ж таки можуть бути відмінності між реальним станом та експертною оцінкою ситуації [239, 240, 241].

Prowle J.R., Heenen S., Singer M. (2011) припускають, що початковий вибір антибіотика повинен охоплювати всі можливі етіологічні чинники [240].

Дискутується використання антисептиків, наприклад, для попередження вентиляторасоційованої пневмонії, проведення селективної деконтамінації ротоглотки та шлунково-кишкового тракту для можливого зменшення ризик виникнення інфекцій. Однак, останнє це переважно призводить до зниження потенційно небезпечних факультативно анаеробних грамнегативних мікроорганізмів травного тракту [242].

Деякі дослідники вважають важливим підтримання нормальної непатогенної анаеробної мікрофлори травного тракту, для попередження колонізації організму та надлишкового росту грамнегативних бактерій із множинною лікарською стійкістю [149, 243].

У будь-якому випадку насамперед вибір превентивних заходів залежить від особливостей вибору, а, отже, впливу місцевих протиепідемічних заходів не тільки у конкретному відділенні інтенсивної терапії, але й у всьому лікарняному закладі. Це передбачає напружену роботу «команди» лікарів різних фахів залежно від профілю захворювання, молодшого медичного персоналу, санепідслужби, які розроблятимуть спеціальний «пакет» превентивних протиепідемічних заходів та рекомендувати відповідну початкову антибіотикотерапію [45, 244, 245, 246, 247, 248].

Успішне попередження й лікування ІПМД у значній мірі залежить від якості організації лабораторних досліджень у системі мікробіологічного моніторингу, своєчасної корекції санітарно-профілактичних заходів і призначення антибактеріальних препаратів на підставі об'єктивних результатів лабораторних досліджень [130, 131, 132, 133, 134].

В Глобальній стратегії ВООЗ по стримуванню стійкості до протимікробних препаратів (2001) сформульовані основні завдання для лабораторних підрозділів закладів охорони здоров'я, зокрема: послуги мікробіологічної лабораторії мають бути доступними для лікувального складу; організація роботи мікробіологічної лабораторії має гарантувати достовірність та якість діагностики та ідентифікації

основних патогенів, визначення їх чутливості до антибактеріальних препаратів і своєчасну видачу результатів досліджень для призначення/корегування антибактеріальної терапії; мікробіологічна лабораторія повинна працювати в тісному зв'язку з персоналом лікарні, мати і постійно поповнювати базу даних, поширювати значущі дані спостереження про домінуючі патогени і механізми стійкості до протимікробних препаратів [135]. Саме тому, мікробіологічна лабораторія закладу охорони здоров'я повинна грати ключову роль в інфекційному контролі.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Об'єкти та обсяги досліджень

З метою реалізації поставлених завдань було вивчено динаміку колонізації мікроорганізмами слизових оболонок дихальних шляхів, раневих поверхонь, сечі.

У ВАІТ Комунального закладу Тернопільської обласної ради (КЗ ТОР) «Тернопільська університетська лікарня» за період 2012-2015 рр. обстежено 590 хворих, які перебували на лікуванні з приводу політравми – 362 особи, відкритої та закритої черепно-мозкових травм – 183, захворювань органів черевної порожнини – 87, інші захворювання – 58. Досліджено 347 зразків аспірату з трахеї та харкотиння, 609 мазків, взятих з ротоглотки, 127 посівів сечі, 94 мазків з рани.

У пульмонологічному відділенні КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня» за період 2014-2015 рр. обстежено 587 хворих, які перебували на лікуванні з приводу хронічних обструктивних захворювань легень – 326 осіб, бронхіальної астми – 137, позалікарняної пневмонії – 89, гострого бронхіту – 28, кропивниці – 7. Досліджено 436 посівів матеріалу з ротоглотки і 151 – харкотиння. За 2012-2013 рр. в пульмонологічному відділенні відмічались поодинокі випадки (0,3-0,6 %) виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів, як етіологічних чинників запальних захворювань дихальних шляхів.

Об'єктами досліджень були 519 штамів умовно-патогенних бактерій родів *Staphylococcus*, *Streptococcus* та родини *Enterobacteriaceae*, неферментуючих грамнегативних бактерій – *Acinetobacter* та *Pseudomonas aeruginosa*, виділені від хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ Тернопільської університетської лікарні та 66 ізолятів умовно-патогенних бактерій родів *Staphylococcus* та бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* та *Pseudomonas aeruginosa*, виділені від хворих, які перебували на лікуванні у пульмонологічному відділенні. Обсяги досліджень наведені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

## Обсяги досліджень

Мікроорганізми	Кількість виділених штамів, n	Визначення чутливості до антибіотиків	Визначення адгезивних властивостей
Грампозитивні коки			
<i>S. aureus</i>	59	77	42
<i>S. epidermidis</i>	16		16
<i>S. saprophyticus</i>			
Грамнегативні палички			
<i>Acinetobacter</i>	60	81	42
<i>E. coli</i>	30	33	21
<i>Enterobacter spp.</i>	81	102	33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	230	293	44
<i>Proteus spp.</i>	8	2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	101	121	21
Всього	585	709	219

## 2.2. Методи дослідження

Мікробіологічні дослідження проведено у відповідності до вимог «Правил влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю» [136].

### 2.2.1. Виділення та біохімічна ідентифікація ентеробактерій

Виділені штами від хворих у ВАІТ були досліджені у бактеріологічній лабораторії Тернопільської університетської лікарні. Додаткову біохімічну ідентифікацію та визначення чутливості до антибіотиків проводили в лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» з

використанням автоматичного аналізатора VITEK 2 Compact 15 (BioMerieux, Франція) [265].

Виділення та ідентифікацію ентеробактерій проводили на основі загальноприйнятих методів за культуральними, морфологічними, тинкторіальними, біохімічними властивостями. Первинний висів досліджуваного біоматеріалу здійснювали кількісним методом «тампон-петля» на середовище Ендо [137]. Для оцінки гемолітичних властивостей всі ізоляти висівалися на кров'яний агар. Посіви інкубували 24 години при температурі 37 °С. Колонії, що вирости, оцінювали за морфологічними ознаками. Належність до родини ентеробактерій підтвержували відсутністю цитохромоксидази за допомогою оксидазного тесту та зміною кольору ацетатного середовища після інкубації до 48 год при температурі 37 °С. З колоній готували препарати для мікроскопії, забарвлювали їх по методу Грама. Видова ідентифікація здійснювалась за допомогою тестів «строкатого ряду», що характеризують здатність мікробів до ферментації вуглеводів та їх похідних (сахарози і глюкози, рамнози і арабінози, целобіози і ксилози, ескуліну, малонату і цитрату, маніту, дульцитолу та сорбітолу), до виділення певних ферментів (аргініндигідролази, уреазі,  $\beta$ -D-галактозидази, орнітин- та лізиндекарбоксілази), до утворення індолу та сірководню [137]. Паралельно проводилося вивчення цукролітичних, протеолітичних та ферментативних властивостей мікробів за допомогою тест-систем для ідентифікації ентеробактерій ЕНТЕРОТЕСТ 24 (Pliva-Lachema, Чехія), автоматичного аналізатора VITEK 2 Compact 15 (BioMerieux, Франція).

### **2.2.2. Виділення та ідентифікація неферментуючих аеробних грамнегативних бактерій, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.***

Висів біологічного матеріалу та подальшу інкубацію здійснювали аналогічно, як при виділенні ентеробактерій. Наявність пігменту *Pseudomonas aeruginosa* підтверджувалась на середовищі АГВ. При первинній ідентифікації використовували оксидазний тест (наявність цитохромоксидази в *Pseudomonas aeruginosa* та відсутність – в *Acinetobacter spp.*). Наявність посиленої каталазної

активності вказувала на *Acinetobacter spp.* Належність до аеробів підтверджували тестом Хью-Лейфсона, при якому відмічали окислення глюкози [137]. Подальшу ідентифікацію здійснювали на автоматичному аналізаторі VITEK 2 Compact 15 (BioMerieus, Франція).

### **2.2.3. Виділення та ідентифікація стафілококів та ентерококів**

Виділення стафілококів здійснювали загальноприйнятими методами. Первинний висів біологічного матеріалу здійснювали на жовтково-сольовий агар Чистовича. Для оцінки гемолітичної активності ізоляти висівали на кров'яний агар. Посіви інкубували протягом 48 годин при температурі 37 °С. Колонії, що вирости оцінювали за морфологічними ознаками, наявністю лецитинази. З колоній готували мікроскопічні препарати, забарвлювали їх по методу Грама. Культуру перевіряли на каталазну активність. Первинну ідентифікацію до виду здійснювали з допомогою тесту на плазмокоагулазу, таким чином розмежовуючи коагулазопозитивні та коагулазонегативні види стафілококів [137]. Ідентифікацію виділених штамів до виду проводили з допомогою тест систем для ідентифікації стафілококів СТАФІТЕСТ 16 (Pliva-Lachema, Чеська республіка), автоматичного аналізатора VITEK 2 Compact 15 (BioMerieus, Франція).

Для ідентифікації стафілококів визначали 16 показників біохімічної активності (уреаза, аргінін, орнітин, бета-галактозίδαза, бета-глюкоронідаза, ескулін, нітрати, фосфатаза, галактоза, сахароза, трегалоза, манітол, ксилоза, мальтоза, манноза, лактоза) за допомогою СТАФІТЕСТ-16 (PLIVA – Lachema, м. Брно, Чеська республіка). Плазмокоагулазну активність виділених стафілококів вивчали за загальноприйнятою методикою з використанням плазми кроля. Зміна консистенції плазми протягом 4 годин інкубації в термостаті свідчила про коагуляцію її білків і вважалася позитивним результатом.

Для виділення ентерококів використовували кров'яний агар, на якому оцінювали гемолітичну здатність колоній, молочно-інгібіторне середовище, яке є селективним для ентерококів. Після огляду мікроскопічних препаратів,

збарвлених по методу Грама, здійснювали подальшу ідентифікацію з допомогою тест-систем EN-COCCUS (Pliva-Lachema, Чеська республіка).

#### **2.2.4. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків**

Чутливість одержаних штамів до антибіотиків визначали на середовищі Мюллера-Хінтона диско-дифузійним методом за Бауер-Кірбі з використанням дисків з антибіотиками виробництва Himedia (Індія) та автоматичного аналізатора VITEK 2 Compact 15 (BioMerieux, Франція). Облік результатів проводили згідно наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [138].

При дослідженні мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* для визначення чутливості використовували диски з амоксициліном/клавуланатом, піперациліном/тазобактамом, цефоперазоном, цефуроксимом, цефтазидимом, цефтріаксоном, цефотаксимом, цефепімом, імipенемом, меропенемом, амікацином, гентаміцином, ципрофлоксацином, гатифлоксацином, левофлоксацином, офлоксацином.

При дослідженні неферментуючих грамнегативних бактерій для визначення чутливості використовували диски з ампіцилін/сульбактамом, піперациліном/тазобактамом, цефоперазоном/сульбактамом, цефтазидимом, цефепімом, імipенемом, меропенемом, амікацином, гентаміцином, ципрофлоксацином, гатифлоксацином, левофлоксацином.

При дослідженні стафілококів для визначення чутливості використовували диски з оксациліном, рифампіцином, ципрофлоксацином, левофлоксацином, моксифлоксацином, норфлоксацином, кліндаміцином, азитроміцином, кларитроміцином, еритроміцином, лінезолідом.

При оцінці активності антибіотиків враховували критерії виробника дисків. Контроль якості середовищ та дисків з антибіотиками проводили з використанням тест-мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, які



отримано з музею патогенних для людини мікроорганізмів обласної санепідстанції м. Тернопіль. Згідно наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. досліджувані штами відносили до однієї з трьох категорій чутливості: резистентні, помірно чутливі, чутливі. Полірезистентними вважалися мікроорганізми, які були стійкі більше ніж до половини досліджуваних антибіотиків або стійкі більше, ніж до двох груп антибіотиків.

Всі досліді супроводжувались відповідними контролями: контролем середовища на стерильність; контролем росту культури в середовищі.

### **2.2.5. Вивчення адгезивних властивостей мікроорганізмів**

Адгезивні властивості збудників вивчали на моделі клітин макроорганізму, використовуючи еритроцити людини 0/1Rh(+) – групи крові, експрес-методом за методикою Бріліса В.І. (1986) [139]. Мікроорганізми вирощували на цукровому МПА протягом доби й готували бактеріальну суспензію концентрацією  $10^8$  КУО/мл. Нативні еритроцити двічі відмивали в буферному розчині фосфату натрію, молярна концентрація якого 0,1 моль/л, приготованому на ізотонічному розчині хлориду натрія (рН 7,2 – 7,3) центрифугуванням при 300 об/хв протягом 10 хв, і готували суспензію  $10^8$  кл/мл. На предметне скло наносили по краплі суспензій бактерій та еритроцитів і змішували їх. Після 30 хв інкубації при температурі 37 °С у вологій камері, препарат висушували, фіксували, фарбували метиленовою синькою й проводили мікроскопію. Для оцінки адгезивних властивостей мікроорганізмів застосовували середній показник адгезії (СПА), що становить середню кількість мікроорганізмів, які асоційовані з одним еритроцитом, при підрахунку не менше 25 еритроцитів. При значенні СПА від 0 до 1,0 бактерії вважали неадгезивними, від 1,01 до 2,0 – низькоадгезивними, від 2,01 до 4,0 – середньоадгезивними, більше 4,01 – високоадгезивними.

### **2.2.6. Методи статистичної обробки отриманих результатів**

В обстежених визначали частоту зустрічання популяцій різних мікроорганізмів, одержаних з трахеального аспірату, ротоглотки, ранових

поверхонь, сечі хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ і пульмонологічному відділенні. Визначали відсоток частоти зустрічання популяцій мікроорганізмів відносно всіх виділених клінічних ізолятів в межах одного відділення.

Статистичну обробку числових даних проводили методом альтернативного аналізу з використанням додатку Microsoft Excel (Microsoft Office). Встановлювали відносну частку ознаки у статистичній сукупності (у відсотках) ( $M$ ) та її похибку ( $m$ ) (крім випадків 0,0 % і 100,0 %), визначали коефіцієнт кореляції ( $r$ ), рівень достовірності ( $p$ ). Відмінності вважали істинними при вірогідності нульової гіпотези менше 5 % ( $p < 0,05$ ).

Аналіз антибіотикорезистентності виділених мікроорганізмів та її профілів проводили за допомогою комп'ютерної програми WHO-NET 5.1 (Copyright 1989-2001 World Health Organization. All rights reserved) [140, 249].

### РОЗДІЛ 3

## ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕКТРУ МІКРООРГАНІЗМІВ, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ У 2012-2015 рр.

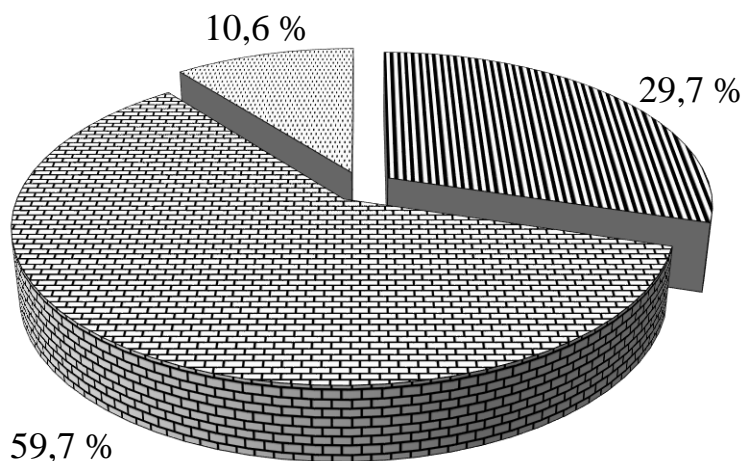
Специфіку відділень реанімації та інтенсивної терапії зумовлює перебування більшої частини хворих на штучній вентиляції легень, тяжкість їх стану, порушення дренажної функції бронхів з наявністю застійних явищ, а також часте використання інвазивних методів терапії [234]. Все це в свою чергу сприяє виникненню у них інфекційних ускладнень. Тому такі інфекційно-запальні ускладнення залишаються однією з найважливіших проблем відділень анестезіології та інтенсивної терапії, обумовлюючи більшу частину несприятливих результатів лікування хворих з легеневою патологією (147, 149, 150).

Збудники інфекційно-запальних захворювань, представляють собою широкий спектр грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, а можливе приєднання внутрішньолікарняної мікрофлори в умовах стаціонару суттєво обтяжує перебіг основного патологічного процесу. Ось чому таким важливим є постійний аналіз змін видового складу мікрофлори хворих в процесі їх перебування в стаціонарі, вивчення біологічних властивостей ізолятів, зокрема, особливостей їх персистенції в організмі та антибіотикочутливості, що створює можливість не тільки визначити етіологічну роль того чи іншого патогену кожного конкретного хворого, але й скоригувати схему проведеної хіміотерапії.

### **3.1. Видовий склад бактерій, ізольованих у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії протягом 2012-2015 рр**

Для раціонального вибору антимікробних препаратів необхідне знання про збудників, які найчастіше викликають ППМД, та їх резистентність до антимікробних засобів в конкретному стаціонарі. Тому велике значення має достовірність цих даних, які повинні бути отримані за допомогою визнаних у світі та добре відтворюваних методів.

Проаналізувавши спектр виділених від хворих ВАІТ протягом 2012-2015 років 519 ізолятів мікроорганізмів, відмічено значне домінування мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* –  $(59,7 \pm 2,2)$  %, третину ізолятів становили неферментуючі грамнегативні бактерії  $(29,7 \pm 2,01)$  % і в  $(10,6 \pm 1,4)$  % випадків виділяли стафілококи ( $p < 0,01$ ) (рис. 3.1).



- ▣ Неферментуючі грамнегативні мікроорганізми
- ▣ Ентеробактерії
- ▣ Стафілококи

Рис. 3.1. Основні групи мікроорганізмів, ізольованих у ВАІТ у 2012-2015 рр.

При виконанні посівів трахеобронхіального аспірату, взятого від 196 хворих, які перебували не менше 3 днів на штучній вентиляції легень у відділенні інтенсивної терапії в період 2012-2015 рр., було виділено 181 ізолят. Від 15 хворих в посівах трахеального аспірату росту мікроорганізмів не виявлено  $(7,7 \pm 6,9)$  %.

Серед виділених штамів переважали грамнегативні бактерії –  $(95,0 \pm 1,6)$  %. Серед них ентеробактерії становили  $(51,9 \pm 3,7)$  %, а неферментуючі грамнегативні бактерії –  $(43,1 \pm 3,7)$  %. Представником грампозитивних мікроорганізмів був *Staphylococcus aureus*  $(5,0 \pm 1,6)$  % (табл. 3.1).

Досить високою була частка представників неферментуючих грамнегативних бактерій, зокрема, *P. aeruginosa* вилучали в 2 рази частіше ( $28,7 \pm 3,4$ ) % від *Acinetobacter spp.* ( $14,4 \pm 2,6$ ) %.

Таблиця 3.1

### Характеристика складу мікрофлори, виділеної з трахеального аспірату

Мікроорганізми	Кількість виділених штамів	
	Абс. к-ть (n = 181)	Частка (M $\pm$ m, %)
Неферментуючі грамнегативні бактерії		
<i>Acinetobacter spp.</i>	26	14,4 $\pm$ 2,6
<i>P. aeruginosa</i>	52	28,7 $\pm$ 3,4
Мікроорганізми родини <i>Enterobacteriaceae</i>		
<i>Enterobacter spp.</i>	17	9,4 $\pm$ 2,2
<i>K. pneumoniae</i>	74	40,9 $\pm$ 3,7
<i>E. coli</i>	2	1,1 $\pm$ 0,8
<i>P. mirabilis</i>	1	0,5 $\pm$ 0,5
Стафілококи		
<i>S. aureus</i>	9	5,0 $\pm$ 1,6
Всього	181	100,0

Аналіз наведених в таблиці 3.1 даних свідчить про те, що у хворих, які перебували на ШВЛ у відділенні інтенсивної терапії в 2012-2015 рр. серед представників родини *Enterobacteriaceae* домінувала *K. pneumoniae* – ( $40,9 \pm 3,7$ ) % ізолятів, істотно нижчий (в 4,4 рази) цей показник був в *Enterobacter spp.* – ( $9,4 \pm 2,2$ ) %, в поодиноких випадках зустрічались *E. coli* ( $1,1 \pm 0,8$ ) % і *P. mirabilis* ( $0,5 \pm 0,5$ ) %.

Серед грампозитивних коків у ( $5,0 \pm 1,6$ ) % випадків було ізольовано коагулазопозитивний *S. aureus*. Коагулазонегативних стафілококів (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) не висіяно з трахеального аспірату (табл. 3.1).

При проведенні порівняльного аналізу виділених з трахеального аспірату ізолятів протягом 2012-2015 років, можна відмітити негативну тенденцію зростання частоти виявлення *Acinetobacter spp.* (табл. 3.2).

Так, у 2012 році цей мікроорганізм не виділявся з аспірату, а в 2013 р. його було ізольовано від  $(12,7 \pm 2,5)$  % хворих, які перебували на ШВЛ, в 2014 році – від  $(14,6 \pm 5,5)$  %, а в 2015 році цей показник вже зріс до  $(22,0 \pm 5,4)$  %.

Найбільша частота виявлення *P. aeruginosa* була в 2013 р. –  $(41,8 \pm 6,7)$  %, проте в інші досліджувані роки цей показник тримався на рівні  $(22,0 \pm 6,5)$  % –  $(23,7 \pm 4,1)$  % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2

**Аналіз складу мікроорганізмів, виділених із трахеального аспірату  
(2012-2015 роки досліджень)**

Мікроорганізми	Рік дослідження, кількість ізолятів, %			
	2012, n = 26	2013, n = 55	2014, n = 41	2015, n = 59
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
<i>Acinetobacter spp.</i>	0,0 <sup>4</sup>	12,7±2,5	14,6±5,5	22,0±5,4 <sup>1</sup>
<i>P. aeruginosa</i>	23,3±8,3	41,8±6,7 <sup>3,4</sup>	22,0±6,5 <sup>2</sup>	23,7±5,5 <sup>2</sup>
<i>Enterobacter spp.</i>	42,3±9,7 <sup>2,3,4</sup>	9,2±3,9 <sup>1</sup>	2,4±2,4 <sup>1</sup>	0,0 <sup>1</sup>
<i>K. pneumoniae</i>	26,8±8,7 <sup>3</sup>	34,5±6,4 <sup>3</sup>	61,0±7,6 <sup>1,2,4</sup>	39,0±6,3 <sup>3</sup>
<i>E. coli</i>	3,8±3,7	0,0	0,0	1,70±1,68
<i>P. mirabilis</i>	0,0	0,0	0,0	1,70±1,68
<i>S. aureus</i>	3,8±3,7	1,8±1,79	0,0	11,9±4,2

Примітка. <sup>1,2,3,4</sup> – відмінності стосовно показника відповідної групи 1,2,3,4 статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Позитивна динаміка зменшення частоти висівання від хворих відмічалась для *Enterobacter spp.* Якщо в 2012 році він зустрічався в  $(42,3 \pm 9,7)$  % хворих, то в наступні роки його рівень поступово зменшувався з  $(9,2 \pm 3,9)$  % в 2013 р. до

( $2,4 \pm 2,4$ ) % в 2014 р. У 2015 році не було виявлено жодного штаму *Enterobacter*. Особливе занепокоєння становить рівень колонізації трахеального аспірату штамами *K. pneumoniae*. Рівень виявлення цих мікроорганізмів з трахеального аспірату залишався стабільно високим протягом всіх досліджуваних років. Так, з 2012 року по 2014 рік він зріс у 2,3 рази – з ( $26,8 \pm 8,7$ ) % до ( $61,0 \pm 7,6$ ) %, однак в 2015 році дещо знизився до ( $39,0 \pm 6,3$ ) % ( $p < 0,05$ ). *E. coli* нечасто колонізувала трахеальний аспірат: її частка серед вилучених мікроорганізмів складала ( $3,8 \pm 3,7$ ) % в 2012 р., ( $1,70 \pm 1,68$ ) % – в 2015 р. У 2013 та 2014 рр. цей збудник не вдавалося виділити з трахеального аспірату. Тільки в 2015 році було зафіксовано ( $1,70 \pm 1,68$ ) % випадків наявності *P. mirabilis* в біологічному матеріалі, хоча в попередні роки дослідження він не зустрічався. Виходячи з проведеної оцінки даних, *E. coli* і *P. mirabilis* можна вважати епідемічно незначущими в даному відділенні. Серед досліджуваних зразків з трахеального аспірату виділяли тільки коагулазопозитивного *S. aureus*. Якщо з 2012 по 2014 рр. відмічалась тенденція до зниження частоти виявлення 2012 – ( $3,8 \pm 3,7$ ) %, 2013 – ( $1,8 \pm 1,79$ ) %, 2014 – (0,0) %, то в 2015 р. його значущість достовірно зросла ( $p < 0,05$ ) – до ( $11,9 \pm 4,2$ ) % (табл. 3.2).

Із ротоглотки хворих, які перебували у відділення інтенсивної терапії протягом 2012-2015 рр. було виділено 159 умовно-патогенних мікроорганізмів із середнім рівнем колонізації в  $10^4$  КУО/мл і більше.

Серед них близько 2/3 штамів належало ентеробактеріям ( $67,9 \pm 3,7$ ) %, неферментуючі грамнегативні бактерії виділялись в ( $19,5 \pm 3,1$ ) %, а грампозитивні коки – в ( $12,6 \pm 2,6$ ) % випадків (рис. 3.2).

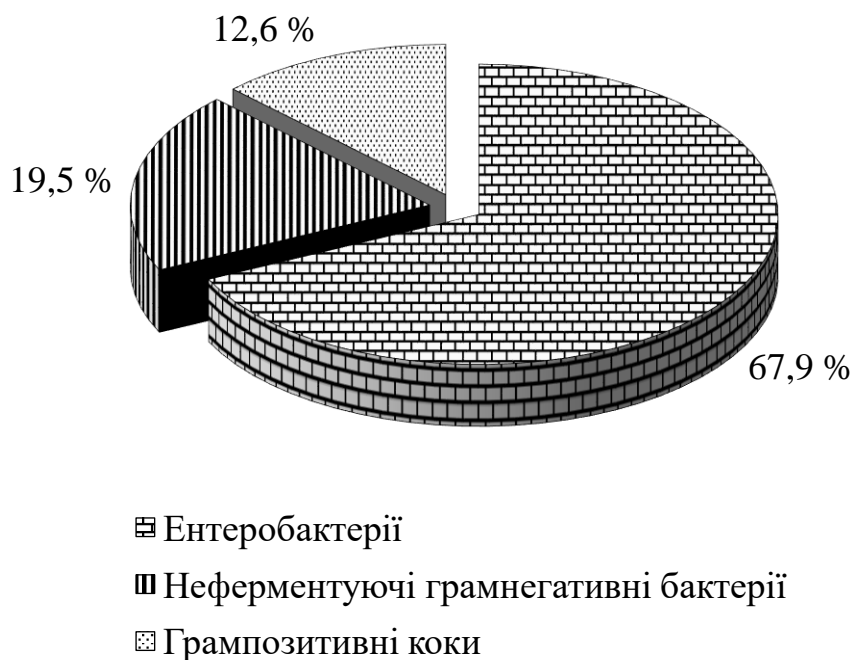


Рис. 3.2. Популяційний склад мікрофлори, виділеної з ротоглотки хворих, які перебували у відділення інтенсивної терапії

Найпроблемнішим збудником виявилась *K. pneumoniae*, яка зустрічалась в мазках з ротоглотки майже в половині випадків ( $49,1 \pm 4,0$ ) % (табл. 3.3). Друге місце серед ентеробактерій належало *Enterobacter spp.* ( $13,8 \pm 2,7$ ) %. Натомість можна відмітити незначну частоту зустрічання *E. coli* ( $4,4 \pm 1,6$ ) % та *P. mirabilis* ( $0,6 \pm 0,6$ ) %. Серед неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *P. aeruginosa* висівалася з ротоглотки частіше ( $11,9 \pm 2,6$ ) %, порівняно з *Acinetobacter spp.* ( $7,6 \pm 2,1$ ) %. Грампозитивні мікроорганізми були представлені штамами *S. aureus*, частота виділення якого була в 6 разів вища, ніж у *S. epidermidis*: ( $10,7 \pm 2,4$ ) % і ( $1,9 \pm 1,1$ ) % відповідно (табл. 3.3).



Таблиця 3.3

**Характеристика складу мікрофлори, виділеної з ротоглотки хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ**

Мікроорганізми	Кількість виділених штамів	
	Абс. к-ть (n = 159)	Частка (M±m, %)
Неферментуючі грамнегативні мікроорганізми		
<i>Acinetobacter spp.</i>	12	7,6±2,1
<i>P. aeruginosa</i>	19	11,9±2,6
Мікроорганізми родини <i>Enterobacteriaceae</i>		
<i>Enterobacter spp.</i>	22	13,8±2,7
<i>K. pneumoniae</i>	78	49,1±4,0
<i>E. coli</i>	7	4,4±1,6
<i>P. mirabilis</i>	1	0,6±0,6
Стафілококи		
<i>S. aureus</i>	17	10,7±2,4
<i>S. epidermidis</i>	3	1,9±1,1
Всього	159	100,0

Проаналізувавши мікробний пейзаж ротоглотки в динаміці за 2012-2015 рр., слід звернути увагу на існування циркулюючого штаму *K. pneumoniae* у ВАІТ, так як цей мікроорганізм з кожним роком все частіше колонізує ротоглотку хворих: у 2012 році (37,5±8,6) %, у 2015 – (56,3±8,8) % (табл. 3.4). *K. pneumoniae* поступово «витісняє» *Enterobacter spp.*, який за останні 4 роки зменшив свою репрезентабельність у мікробіоценозі ротоглотки втричі з (28,1±7,9) % в 2012 р. до (9,4±5,2) % – в 2015 р. Також протягом досліджуваного періоду вдвічі зменшилася частота висівання *E. coli* в 2015 р. порівняно з 2012 р. (6,3±4,3) % і (3,10±3,06) % відповідно). Штами *P. mirabilis* було виділено з матеріалу ротоглотки тільки в 2012 р. (3,1±3,06) %, в інших роках цей збудник не зустрічався (табл. 3.4). Частота представництва неферментуючих грамнегативних бактерій за 4 досліджуваних роки не зазнала суттєвих змін в плані колонізації ротоглотки хворих.

*Acinetobacter spp.* як в 2012 р., так і в 2015 р. зустрічався в (3,10±3,06) % випадків, хоча слід відмітити, що в 2013 та 2014 роках цей мікроорганізм виділявся із цього біотопа втричі частіше ((11,1±4,7) % і (10,0±4,5) % відповідно) ( $p < 0,05$ ). *Pseudomonas aeruginosa* зустрічалась в 2015 році рідше, чим в попередні роки (9,4±5,2) % (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Аналіз складу мікроорганізмів, виділених з ротоглотки  
(2012-2015 роки досліджень)**

Мікроорганізми	Рік дослідження, кількість ізолятів, %			
	2012, n = 32	2013, n = 45	2014, n = 50	2015, n = 32
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
<i>Acinetobacter spp.</i>	3,10±3,06	11,1±4,7	10,0±4,5	3,10±3,06
<i>P. aeruginosa</i>	12,5±5,8	15,5±5,4	10,0±4,2	9,4±5,2
<i>Enterobacter spp.</i>	28,1±7,9 <sup>3,4</sup>	17,8±5,7 <sup>3</sup>	4,0±2,8 <sup>1,2</sup>	9,4±5,2 <sup>1</sup>
<i>K. pneumoniae</i>	37,5±8,6 <sup>3</sup>	40,0±7,4	60,0±6,9 <sup>1</sup>	56,3±8,8
<i>E. coli</i>	6,3±4,3	4,5±3,1	4,0±2,8	3,10±3,06
<i>P. mirabilis</i>	3,1±3,06	0,0	0,0	0,0
<i>S. aureus</i>	9,4±5,2	8,9±4,2	10,0±4,2	15,6±6,4
<i>S. epidermidis</i>	0,0	2,20±2,19	2,00±1,98	3,1±2,4

Примітка. <sup>1,2,3,4</sup> – відмінності стосовно показника відповідної групи 1, 2, 3, 4 статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Певні зміни частоти висівання умовно-патогенних мікроорганізмів стосувалися кокової групи бактерій. Так, було зареєстровано поступове зростання частоти виділення із ротоглотки стафілококів: *S. aureus* з кожним роком зустрічався все частіше в матеріалі з ротоглотки. Частка його серед вилучених бактерій зростає з (9,4±5,2) % в 2012 р. до (15,6±6,4) % в 2015 р., тобто в 1,7 рази. Коагулазонегативний *S. epidermidis* в 2012 р. не був представлений в матеріалі з ротоглотки, але з кожним роком поступово він починає захоплювати екологічні

ніші в біотопі слизової оболонки ротоглотки. Так, у 2013 р. його частка в матеріалі від хворих ВАІТ становила  $(2,20 \pm 2,19)$  %, в 2014 р. –  $(2,00 \pm 1,98)$  %, а в 2015 р. –  $(3,1 \pm 2,4)$  % (табл. 3.4).

Проведений порівняльний аналіз ізолятів з трахеального аспірату та ротоглотки (рис. 3.3) демонструє, що неферментуючі грамнегативні бактерії (*Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*) в 2,2 рази частіше колонізували нижні відділи дихальних шляхів, отже, виділялись з трахеального аспірату, враховуючи те, що даний матеріал забирався від хворих, які перебували на ШВЛ.

В основному, це були пацієнти з політравмами, відкритими та закритими черепно-мозковими травмами. У верхніх дихальних шляхах, зокрема ротоглотці, навпаки, в 1,4 рази частіше зустрічались ентеробактерії та стафілококи, як це показано на рис. 3.3, дослідження матеріалу проводили хворим, які мали кращий стан порівняно з хворими, які перебували на ШВЛ. Тобто, можна чітко відмітити, що стан тяжкості хворого впливає на домінування в матеріалі тієї чи іншої групи мікроорганізмів.

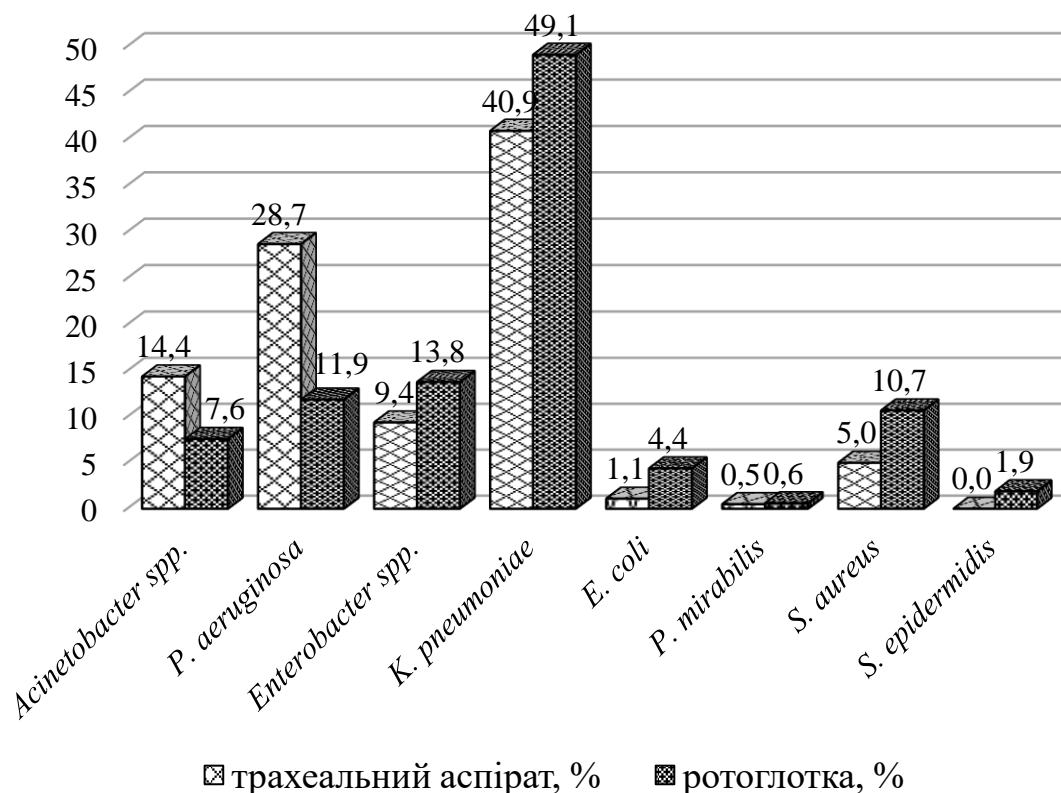


Рис. 3.3. Порівняльний склад бактерій, виділених з трахеального аспірату та ротоглотки у хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ

Протягом 2012-2015 рр. із сечі хворих відділення інтенсивної терапії виділено 85 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів із вмістом бактерій  $10^4$  КУО/мл і більше.

Домінуючим збудником в сечі була *K. pneumoniae*, яка вилучалася в третини хворих ( $31,7 \pm 5,0$  %), *Enterobacter spp.* – в ( $21,2 \pm 4,4$  %), *Escherichia coli* – в ( $20,0 \pm 4,4$  % (табл. 3.5). У групі неферментуючих грамнегативних бактерій *P. aeruginosa* висівали в три рази частіше ( $15,3 \pm 3,9$  %), ніж *Acinetobacter spp.* ( $5,8 \pm 2,5$  %) ( $p < 0,05$ ).

Відмічено поодинокі випадки колонізації сечі грамположитивними мікроорганізмами. Зокрема, *S. aureus* ( $2,4 \pm 1,7$  %) і *E. faecalis* знайдено в ( $2,4 \pm 1,6$  %) випадків, а *S. epidermidis* – в ( $1,20 \pm 1,18$  %) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Характеристика складу мікрофлори, виділеної з сечі хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ**

Мікроорганізми	Кількість виділених штамів	
	Абс. к-ть (n = 85)	Частка (M $\pm$ m, %)
Неферментуючі грамнегативні мікроорганізми		
<i>Acinetobacter spp.</i>	5	$5,8 \pm 2,5$
<i>P. aeruginosa</i>	13	$15,3 \pm 3,9$
Мікроорганізми родини <i>Enterobacteriaceae</i>		
<i>Enterobacter spp.</i>	18	$21,2 \pm 4,4$
<i>K. pneumoniae</i>	27	$31,7 \pm 5,0$
<i>E. coli</i>	17	$20,0 \pm 4,4$
Грамположитивні коки		
<i>S. aureus</i>	2	$2,4 \pm 1,7$
<i>S. epidermidis</i>	1	$1,20 \pm 1,18$
<i>E. faecalis</i>	2	$2,4 \pm 1,6$
Всього	85	100,0

У подальшому простежено за особливостями змін спектру мікроорганізмів, ізольованих із сечі хворих, які перебували у ВАІТ протягом 2012-2015 рр. Привертає увагу зменшення частоти виявлення синьогнійної палички в матеріалі з (29,2±9,3) % в 2012 р. до (9,1±5,4) % – в 2015 р., штамів *Enterobacter* з (29,2±9,3) % в 2012 р. до (18,2±6,7) % – в 2015 р. (табл. 3.6).

Штами *Acinetobacter spp.* у 2012 р. вилучалися із сечі в (4,1±4,0) % випадків і їх частка залишалася майже на тому ж рівні (6,1±4,2) % в 2015, хоча з невідомих причин була втричі вища в 2013 р. – (12,5±8,3) % ( $p < 0,05$ ), у той час як в 2014 р у клінічних зразках сечі цих збудників не було.

Частота вилучення із сечі клебсієл з кожним роком збільшувалася: в 2012 р. – збудник було знайдено у сечі в (16,7±7,6) % хворих і до 2015 року його частка виділення зросла в 2,4 рази – до (39,4±8,5) % (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Аналіз складу мікроорганізмів (%), виділених із сечі  
(2012-2015 роки досліджень)**

Мікроорганізми	Рік дослідження, кількість ізолятів, %			
	2012, n = 24	2013, n = 16	2014, n = 12	2015, n = 33
<i>Acinetobacter spp.</i>	4,1±4,0	12,5±8,3	0,0	6,1±4,2
<i>P. aeruginosa</i>	29,2±9,3	12,5±8,3	8,3±8,0	9,1±5,4
<i>Enterobacter spp.</i>	29,2±9,3	25,0±10,8	16,7±10,8	18,2±6,7
<i>K. pneumoniae</i>	16,7±7,6	31,3±11,6	41,7±14,2	39,4±8,5
<i>E. coli</i>	20,8±8,3	18,7±9,8	16,7±10,8	21,2±7,1
<i>S. aureus</i>	0,0	0,0	0,0	3,00±2,97
<i>S. epidermidis</i>	0,0	0,0	8,3±8,0	3,10±3,02
<i>E. faecalis</i>	0,0	6,3±6,1	8,3±8,0	0,0

Частота репрезентабельності кишкової палички в досліджуваному матеріалі за 4 представлених роки не зазнала істотних змін: частота її висівання коливалася в межах від (16,7±10,8) % в 2014 р. до (21,2±7,1) % в 2015 р. *S. aureus* виявляли в

сечі тільки в 2015 році в  $(3,00 \pm 2,97)$  % хворих, епідермальний стафілокок – в останні два роки у  $(8,3 \pm 8,0)$ – $(3,10 \pm 3,02)$  %. У 2013 та 2014 рр зареєстровано поодинокі випадки наявності в сечі *E. faecalis* (табл. 3.6).

У подальшому порівняно контамінацію мікроорганізмами різних видів досліджуваного матеріалу, а саме – трахеального аспірату, зразків з ротоглотки та сечі. Отримані результати засвідчують, що бактеріальний склад клінічних зразків різнився (рис. 3.4).

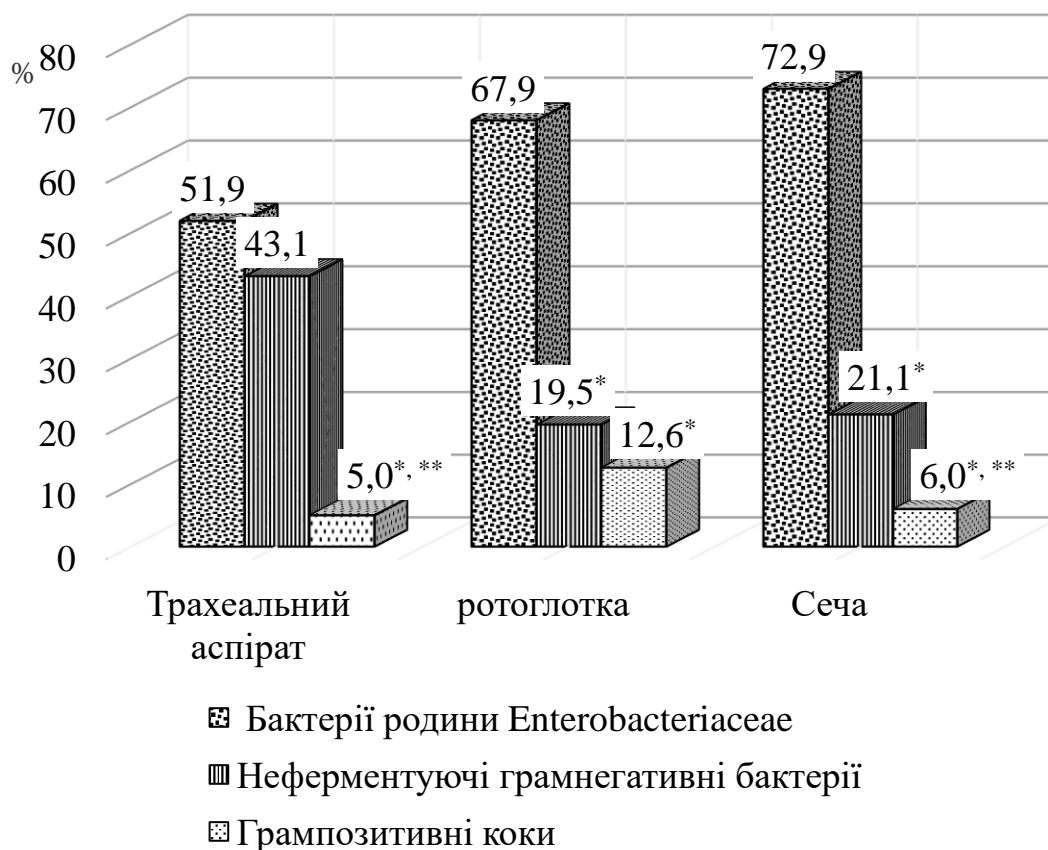


Рис. 3.4. Особливості колонізації окремих видів клінічного матеріалу мікроорганізмами хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ, %

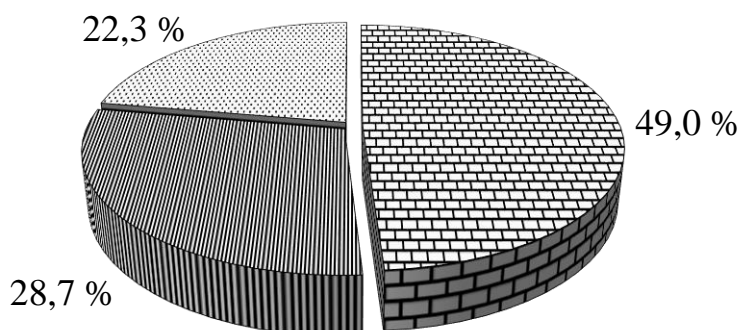
Примітки:

- <sup>\*</sup> – відмінності стосовно частоти бактерій родини *Enterobacteriaceae* статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );
- <sup>\*\*</sup> – відмінності стосовно частоти неферментуючих бактерій статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

У всіх типах клінічного матеріалу домінували представники родини *Enterobacteriaceae*. Найвища частка ентеробактерій була в сечі, досягаючи  $(72,9 \pm 3,8) \%$ , у той час як у трахеальному аспіраті вони були представлені в 1,4 рази рідше –  $(51,9 \pm 3,7) \%$  зразків, частота вилучення з ротоглотки становила  $(67,9 \pm 3,7) \%$  (рис. 3.4).

Неферментуючі грамнегативні бактерії за частотою наявності в трахеальному аспіраті вдвічі переважали аналогічний показник матеріалу з ротоглотки та сечі, у той час як грампозитивні коки – суттєво частіше були представлені в матеріалі з ротоглотки порівняно з трахеальним аспіратом і сечею (рис. 3.4).

Із ранового вмісту хворих відділення реанімації було виділено 94 ізоляти умовно-патогенної мікрофлори, серед яких представники родини *Enterobacteriaceae* становили  $(49,0 \pm 5,2) \%$ , неферментуючі грамнегативні бактерії –  $(28,7 \pm 4,7) \%$ , а грампозитивні коки –  $(22,3 \pm 4,3) \%$  (рис. 3.5).



- ▣ Бактерії родини *Enterobacteriaceae*
- ▤ Неферментуючі грамнегативні бактерії
- ▥ Грампозитивні коки

Рис. 3.5. Популяційний склад мікрофлори, виділеної з ранового вмісту хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ

Неферментуючі грамнегативні бактерії *Acinetobacter spp.* та *P. aeruginosa* висівали з ран хворих майже з однаковою частотою – (13,8±3,6) % та (14,9±3,7) % відповідно (табл. 3.7).

Натомість, серед мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*, як і в інших досліджуваних біоматеріалах, домінувала *K. pneumoniae* – (31,9±4,8) % вилучених штамів ( $p < 0,05$ ). Частота висівання штамів *Enterobacter spp.* становила (12,8±3,4) %. Лише в поодиноких випадках зустрічалися у матеріалі з ран *Proteus spp.* – (3,2±1,8) % та *E. coli* – (1,10±1,08) %.

Таблиця 3.7

**Характеристика складу мікрофлори, виділеної з рани хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ**

Мікроорганізми	Кількість виділених штамів	
	Абс.к-ть (n = 94)	Частка (M±m, %)
Неферментуючі грамнегативні мікроорганізми		
<i>Acinetobacter spp.</i>	13	13,8±3,6
<i>P. aeruginosa</i>	14	14,9±3,7
Мікроорганізми родини <i>Enterobacteriaceae</i>		
<i>Enterobacter spp.</i>	12	12,8±3,4
<i>K. pneumoniae</i>	30	31,9±4,8
<i>E. coli</i>	1	1,10±1,08
<i>Proteus spp.</i>	3	3,2±1,8
Стафілококи		
<i>S. aureus</i>	10	10,6±3,2
<i>S. epidermidis</i>	7	7,4±2,7
<i>S. saprophyticus</i>	4	4,3±2,1
Всього	94	100,0

Грампозитивні мікроорганізми, ізольовані з ран, були представлені родом *Staphylococcus*. У ньому ідентифіковано *S. aureus*, *S. epidermidis* і *S. saprophyticus*



Патогенні золотисті стафілококи домінували у цій групі коків, становлячи  $(10,6 \pm 3,2)$  % всього складу мікроорганізмів (табл. 3.7).

Прослідковуючи динаміку змін спектру ізолюваних із ранового вмісту мікроорганізмів протягом 2012-2015 рр., слід звернути увагу на зростання частоти виділення *Acinetobacter spp.* з 2012 р. по 2014 р. з  $(7,7 \pm 7,4)$  % до  $(19,0 \pm 8,6)$  %, а в 2015 році його рівень дещо знизився і становив  $(13,9 \pm 5,3)$  %. Більш, ніж втричі зросла частота виділення з ранових поверхонь хворих ВАІТ *Klebsiella pneumoniae*: з  $(15,3 \pm 10,0)$  % в 2012 році до  $(41,9 \pm 7,5)$  % – в 2015 (табл. 3.8). Ці мікроорганізми останнім часом стали основним етіологічним чинником гнійних ускладнень післяопераційних ран.

Частота виявлення синьогнійної палички та золотистого стафілококу за період 2012-2015 рр. скоротилась з  $(23,1 \pm 11,7)$  % до  $(11,7 \pm 4,9)$  % і  $(9,3 \pm 4,4)$  % відповідно (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Аналіз спектру мікроорганізмів, виділених з ранових поверхонь  
(2012–2015 роки досліджень)**

Мікроорганізми	Рік дослідження, кількість ізолятів, %			
	2012 рік n = 13	2013 рік n = 17	2014 рік n = 21	2015 рік n = 43
<i>Acinetobacter spp.</i>	7,7±7,4	11,8±7,8	19,0±8,6	13,9±5,3
<i>P. aeruginosa</i>	23,1±11,7	11,8±7,8	19,0±8,6	11,7±4,9
<i>Enterobacter spp.</i>	15,3±10,0	23,5±10,3	4,9±4,7	11,7±4,9
<i>K. pneumoniae</i>	15,3±10,0	17,5±9,2	33,3±10,3	41,9±7,5
<i>E. coli</i>	0,0	5,9±5,7	0,0	0,0
<i>P. mirabilis</i>	0,0	11,8±7,8	0,0	2,30±2,29
<i>S. aureus</i>	23,1±11,7	5,9±5,7	9,5±6,4	9,3±4,4
<i>S. epidermidis</i>	7,7±7,4	5,9±5,7	14,3±7,6	4,6±3,2
<i>S. saprophyticus</i>	7,7±7,4	5,9±5,7	0,0	4,6±3,2

Відмічено незначну тенденцію до зниження рівня виявлення із ранового вмісту штамів *Enterobacter* – з  $(15,3 \pm 10,0)$  % в 2012 р. до  $(11,7 \pm 4,9)$  % в 2015 р., епідермального та сапрофітного стафілококів – з  $(7,7 \pm 7,4)$  % в 2012 р. до  $(4,6 \pm 3,2)$  % в 2015 р. (табл. 3.8).

### **3.2. Особливості спектру умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених у пульмонологічному відділенні в 2014-2015 рр.**

Проведено бактеріологічне обстеження 587 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні протягом 2014-2015 років.

Ці спостереження проводились з метою порівняльного моніторингу із спектром мікроорганізмів, які отримували із матеріалу з ротоглотки та харкотиння, взятих від хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ.

У всіх хворих в матеріалі з ротоглотки була представлена чисельна нормальна мікрофлора, до складу якої входили насамперед  $\alpha$ -гемолітичні та  $\gamma$ -гемолітичні стрептококи, лактобактерії та ін., які не розглядались як потенційний етіологічний чинник інфекції. До уваги брались хворі, в яких виявлялась умовно-патогенна мікрофлора в кількості  $\geq 10^4$  КУО/мл. Якщо вилучались неферментуючі грамнегативні бактерії (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), їх кількість враховувалась від  $10^1$  КУО/мл.

За період 2014-2015 рр. від хворих пульмонологічного відділення було вилучено 66 ізолятів умовно-патогенної мікрофлори, вміст яких в матеріалі перевищував етіологічно значущі концентрації (з матеріалу з ротоглотки – 45, харкотиння – 21).

Мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* виділялись із ротоглотки і харкотиння більше, ніж у половини хворих –  $(59,1 \pm 6,1)$ %, неферментуючі грамнегативні бактерії становили  $(9,1 \pm 3,5)$  % від загальної кількості виділених ізолятів, а грампозитивна флора, яка була представлена *S. aureus*, знаходили в третині випадків –  $(31,8 \pm 5,7)$  % (рис. 3.6).

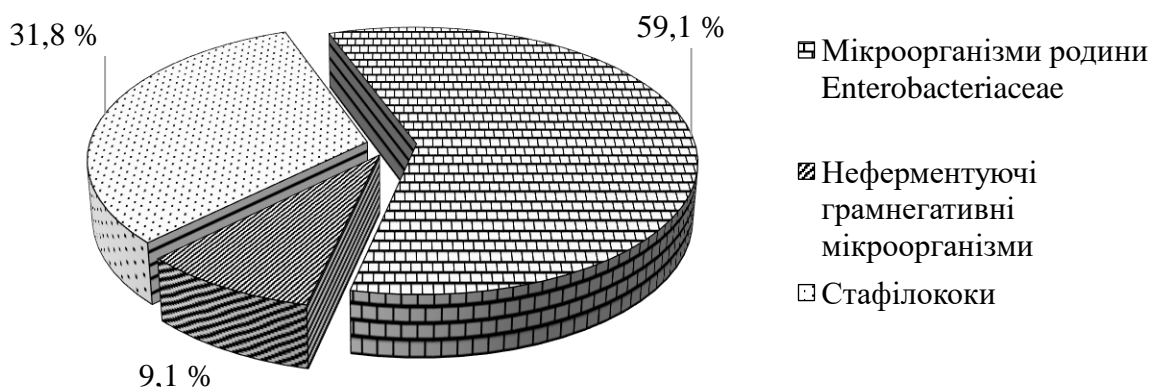


Рис. 3.6. Основні групи бактерій, виділені від хворих пульмонологічного відділення в 2014-2015 рр.

Частота вилучення з клінічного матеріалу *P. aeruginosa* за досліджуваний період була удвічі менша, ніж *Acinetobacter spp.* –  $(3,0 \pm 2,1)$  % проти  $(6,1 \pm 3,0)$  % (табл. 3.9). Серед ентеробактерій домінуючою була *K. pneumoniae*, яка виділялась в  $(31,8 \pm 5,7)$  % хворих і становила  $(53,8 \pm 8,0)$  % всіх ентеробактерій. Не часто в матеріалі були представлені *E. coli* та *P. mirabilis* –  $(4,5 \pm 2,6)$  %. Коагулазопозитивних *S. aureus* було знайдено в зразках клінічного матеріалу у третини хворих –  $(31,8 \pm 5,7)$  % (табл. 3.9).

При порівнянні спектру збудників, які були ізольовані від хворих пульмонологічного відділення та ВАІТ слід відмітити, що найчастіше в обох відділеннях у клінічному матеріалі домінувала *K. pneumoniae*:  $(53,3 \pm 3,7)$  % – у ВАІТ і  $(31,8 \pm 5,7)$  % – у пульмонологічному відділенні (див. рис. 3.7). Ці дані можуть свідчити про початкову тенденцію поширення внутрішньолікарняної клебсієльозної інфекції за межі відділення інтенсивної терапії, що може створити епідемічну небезпеку в стаціонарі та вимагатиме прийняття негайних протиепідемічних заходів.

Таблиця 3.9

**Спектр мікроорганізмів, виділених від хворих пульмонологічного відділення в 2014-2015рр.**

Мікроорганізми	Кількість виділених штамів	
	Абс. к-ть (n = 66)	Частка (M±m, %)
Неферментуючі грамнегативні мікроорганізми		
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	6,1±3,0
<i>P. aeruginosa</i>	2	3,0±2,1
Мікроорганізми родини <i>Enterobacteriaceae</i>		
<i>Enterobacter spp.</i>	12	18,3±4,8
<i>E. coli</i>	3	4,5±2,6
<i>K. pneumoniae</i>	21	31,8±5,7
<i>P. mirabilis</i>	3	4,5±2,6
Стафілококи		
<i>S. aureus</i>	21	31,8±5,7

Доведено достатньо високу частоту вилучення *S. aureus* – (31,8±5,7) % в пульмонологічному відділі, яка в 3,4 рази перевищує аналогічний показник для ВАІТ, і не поступається тут аналогічному показнику штамів клебсієл (рис. 3.7). У шість разів частіше у відділенні пульмонології порівняно з ВАІТ знаходили в матеріалі хворих *Enterobacter spp.* ((18,3±4,8) % на противагу (3,3±1,3) %). Схожу динаміку спостерігали щодо *P. mirabilis* і *E. coli* (рис. 3.7).

Що стосується неферментуючих грамнегативних бактерій, то у відділенні інтенсивної терапії з клінічного матеріалу вони ізолювалися значно частіше, ніж у пульмонологічному відділенні. Зокрема, частота виявлення *Acinetobacter spp.* більш, ніж у два рази була вищою у ВАІТ порівняно з пульмонологічним відділенням (13,9±2,6) % і (6,1±3,0) % відповідно, а кількість штамів *P. Aeruginosa* – в 5,7 рази ((17,2±2,8) % і (3,0±2,1) % відповідно) (рис. 3.7).

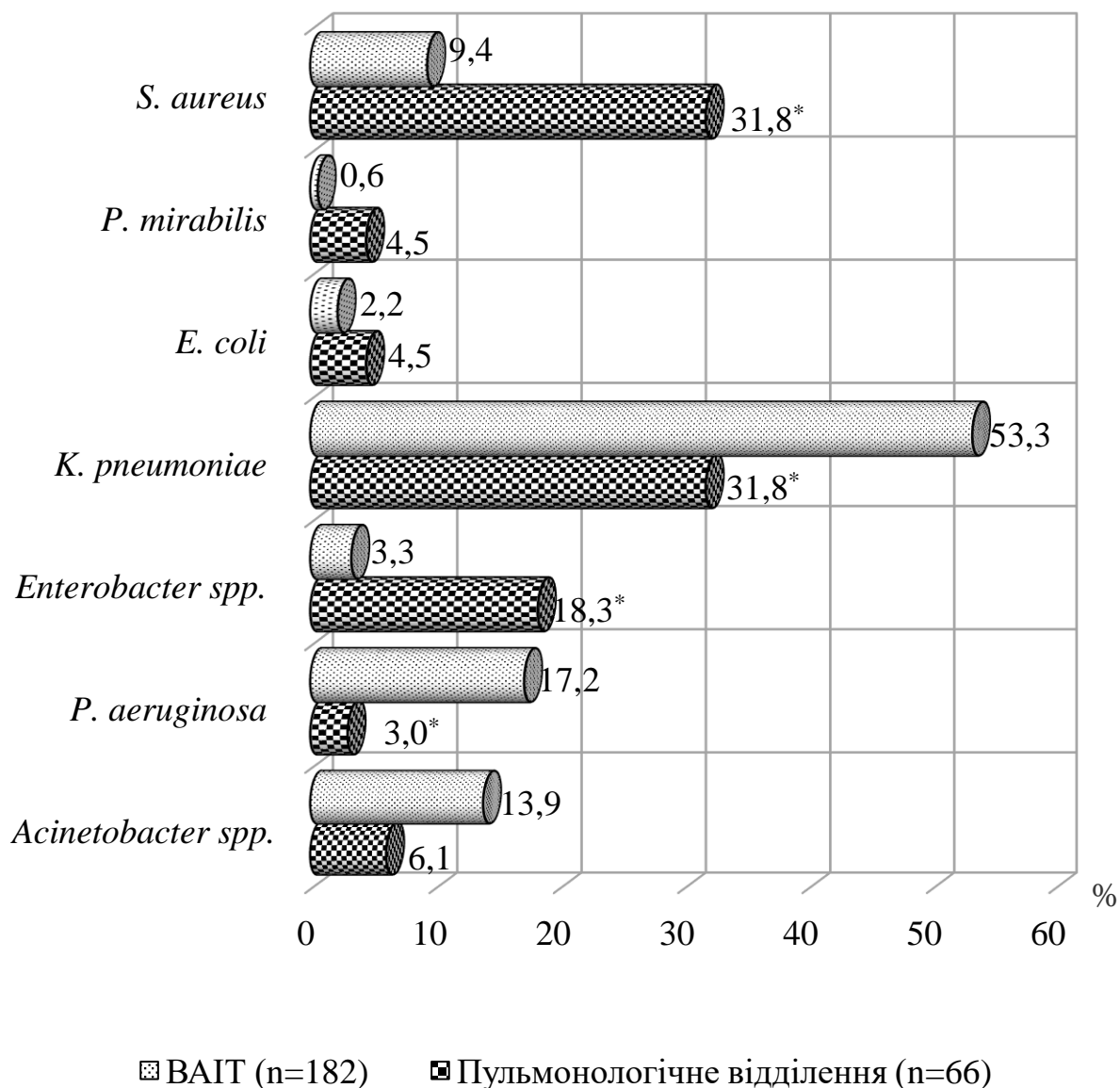


Рис. 3.7. Порівняльний аналіз спектрів мікроорганізмів, вилучених від хворих ВАІТ та пульмонологічного відділення, %

Примітка. \* – відмінності стосовно частоти виділення мікроорганізмів у хворих ВАІТ статистично вірогідні ( $p < 0,05$ )

Таким чином, проведений порівняльний аналіз спектру мікроорганізмів у різних видах клінічного матеріалу хворих ВАІТ та пульмонологічного відділення показав, що мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* домінували в усіх зразках (рис. 3.8).

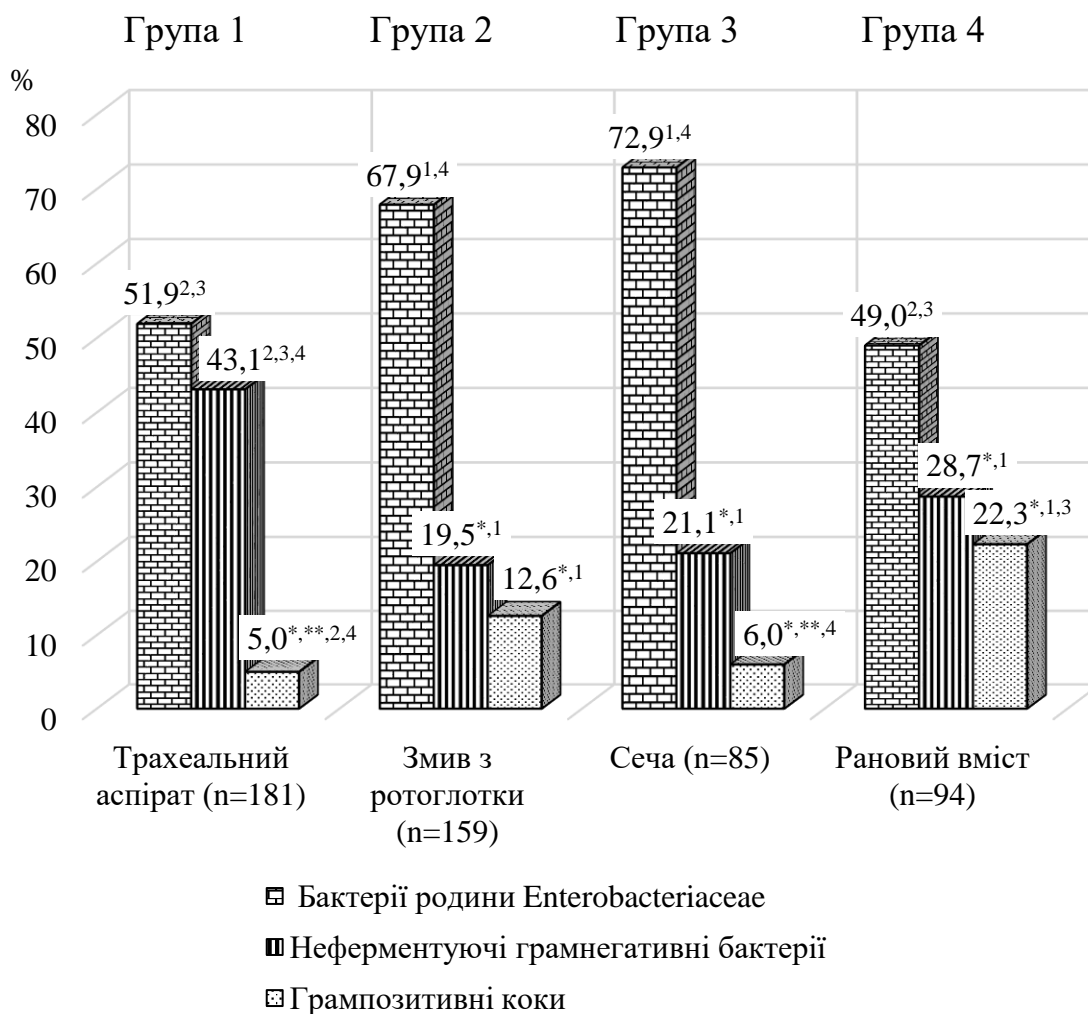


Рис. 3.8. Особливості спектру мікроорганізмів, вилучених із різного клінічного матеріалу, від хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ, %

Примітки:

1. \* – відмінності стосовно частоти виділення бактерій родини *Enterobacteriaceae* статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );
2. \*\* – відмінності стосовно частоти виділення неферментуючих грамнегативних бактерій статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );
3. <sup>1,2,3,4</sup> – відмінності стосовно показника відповідної групи 1, 2, 3, 4 статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Найбільше представництво цих мікроорганізмів було в зразках із сечі –  $(72,9 \pm 3,8)$  %, найменше – в рановому вмісті, поступаючи попередньому матеріалу в 1,5 рази –  $(49,0 \pm 5,2)$  %. З ротоглоткових змивів ці мікроорганізми висівали в 1,3 рази частіше, ніж з трахеального аспірату (відповідно  $(67,9 \pm 3,7)$  % і  $(51,9 \pm 3,7)$  %).

Неферментуючі грамнегативні бактерії найчастіше були представлені в трахеальному аспіраті (в  $(43,1 \pm 3,7)$  % зразків), найрідше – виділялись із змивів з ротоглотки. Частота висівання їх із сечі була в 2 рази меншою порівняно з трахеальним аспіратом ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.8).

Грампозитивні коки найчастіше колонізували рановий вміст, частота їх зустрічання в цьому матеріалі становила  $(22,3 \pm 4,3)$  %. Майже удвічі рідше вони були представлені в змивах з ротоглотки. У сечі та трахеальному аспіраті їх виявляли в 3,7-4,5 рази рідше, ніж у рановому вмісті ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.8). Враховуючи, що ці мікроорганізми представляють нормобіоту людини в багатьох біотопах, набуття ними за несприятливих умов ознак патогенності та стійкості до антибіотиків робить їх небезпечним етіологічним чинником бактеріальних ускладнень.

Домінуючим мікроорганізмом в клінічних зразках від хворих ВАІТ і пульмонологічного відділення були штами *K. pneumoniae*, яка з кожним роком все частіше колонізує організм хворих із зниженою опірністю, що може свідчити про формування стійкого пулу внутрішньолікарняного штаму.

Неферментуючі грамнегативні бактерії *Acinetobacter spp.* і *P. aeruginosa*, у 2-3 рази частіше зустрічалися в трахеальному аспіраті хворих у ВАІТ, тобто тих осіб, які перебували на штучній вентиляції легень, що може свідчити про пряму залежність формування мікробного пейзажу збудників від тяжкості хворого.

*S. aureus* зустрічався з такою ж частотою, як і *K. pneumoniae* в пульмонологічному відділенні, що необхідно враховувати в подальшому при виборі адекватної антибіотикотерапії.

Результати досліджень, представлені у розділі 3, знайшли відображення у наступних публікаціях:

1. Красій Н.І. Етіологічна роль умовно патогенної мікрофлори у формуванні інфекційного процесу / Н.І. Красій, О.В. Покришко // Профілактична медицина. – 2011. – № 4 (16). – С. 53 – 55.

2. Деякі особливості мікробіоценозу ротоглотки у хворих на грип та ГРВІ / М.М. Савчук, С.І. Климнюк, О.В. Покришко, Ю.М. Андрейчин, Н.І. Красій //

Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2013. – № 2 (19). – С. 155–158.

3. Красій Н.І. Спектр мікроорганізмів, виділених від хворих у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії / Н.І. Красій, С.І. Климнюк, О.В. Покришко // Biomedical and biosocial anthropology. – 2016. – № 26. – С. 129–132.

4. Ретроспективний аналіз внутрішньо-лікарняних інфекцій в Тернопільській області / О.В. Покришко, Т.І. Пятковський, С.І. Климнюк, Н.І. Красій, Н.В. Цяпа, Т.Б. Барна // Довкілля і здоров'я : науково-практична конференція, 22 квітня 2011 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2011. – С. 105–106.

5. Потупалова Т.О. Нозокоміальний пейзаж та раціональна антибіотикотерапія: відділення інтенсивної терапії у порівнянні з відділеннями інших профілів / Т.О. Потупалова, С.В. Кучеренко, Н.І. Красій // Галицькі анестезіологічні читання: «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»: науково-практична конференція з міжнародною участю, 10 - 11 травня 2012 р., матеріали конф. – Тернопіль, 2012. – С. 112 – 114

6. Красій Н. І. Спектр умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених від хворих у Тернопільській університетській лікарні / Н.І. Красій, С.І. Климнюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: підсумкова LIX науково-практична конференція, 18 червня 2013 р.: зб. матеріалів конф., , Тернопіль. – С. 159.

7. Покришко О.В. Використання мікробіологічного аналізатора VITEK COMCAST - 2 для ідентифікації антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів у Тернопільській університетській лікарні / О.В. Покришко, Н.І. Красій // Імунологія та алергологія. – 2014. – додаток № 1. – С. 81 – 82.

8. Красій Н.І. Спектр мікроорганізмів у відділенні інтенсивної терапії за 2012–2013 рр / Н.І. Красій, О.В. Покришко, С.І. Климнюк // Довкілля і здоров'я : науково-практична конференція, 25 квітня 2014 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2014. – С. 88–89.

9. Красій Н.І. Мікробіологічний моніторинг ентеробактерій у відділенні інтенсивної терапії Тернопільської університетської лікарні у 2014 році / Н.І. Красій, О.В. Покришко, С.І. Климнюк // Довкілля і здоров'я : науково-практична конференція, 23 квітня 2015 р.: зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2015. – С. 120–121.



## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ

Однією з основних причин виникнення інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, вважають не завжди обґрунтоване та широке застосування хіміотерапевтичних препаратів. Встановлено, що їх нераціональне використання призводить до збільшення частоти появи поліантибіотикорезистентних госпітальних штамів мікроорганізмів [155, 234, 253]. Крім того, за останні роки відмічені суттєві зміни в етіологічній структурі ІПМД, пов'язані зі збільшенням частки ускладнень, викликаних грамнегативними мікроорганізмами, які часто належать до родини *Enterobacteriaceae* та до групи неферментуючих бактерій [12, 15, 33].

Близько 25 % всіх нозокоміальних інфекцій припадає на пацієнтів, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, тобто на ту категорію хворих, чий стан є найтяжчим, а медичне забезпечення вимагає значних витрат [10].

Виходячи із цього, проведено ретроспективний аналіз чутливості до антибіотиків умовно-патогенної мікрофлори, виленої від хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ протягом 2012-2015 років .

#### **4.1. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів, виділених у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії**

Протягом періоду, що описується, від хворих, які перебували на лікуванні у відділі анестезіології та інтенсивної терапії у 2012-2015 роках з різного патологічного матеріалу (трахеальний аспірат, мазки з ротоглотки, сеча, виділення з ран) ізолювано 519 штамів бактерій. Розрахунки рівня антибіотикочутливості виділених клінічних штамів мікроорганізмів здійснювали за допомогою комп'ютерної програми WHO- NET 5.1. У виділених штамів визначали чутливість до різної кількості антибіотиків (6-10). Тому кількість вказаних в таблицях ізолятів

в деяких випадках відрізнялась від отриманих результатів визначення антибіотикочутливості. За допомогою автоматичного аналізатора VITEK 2 Compact 15 визначали антибіотикочутливість штамів до 20-25 антибіотиків.

Аналіз чутливості до антибіотиків отриманих клінічних штамів показав, що найвищий відсоток полірезистентних культур було виявлено у мікробів, отриманих із трахеального аспірату й ранового вмісту ( $54,6 \pm 5,1$  % та  $53,4 \pm 8,0$  % відповідно), дещо нижче – із сечі – ( $36,3 \pm 8,9$ ) % (рис. 4.1).

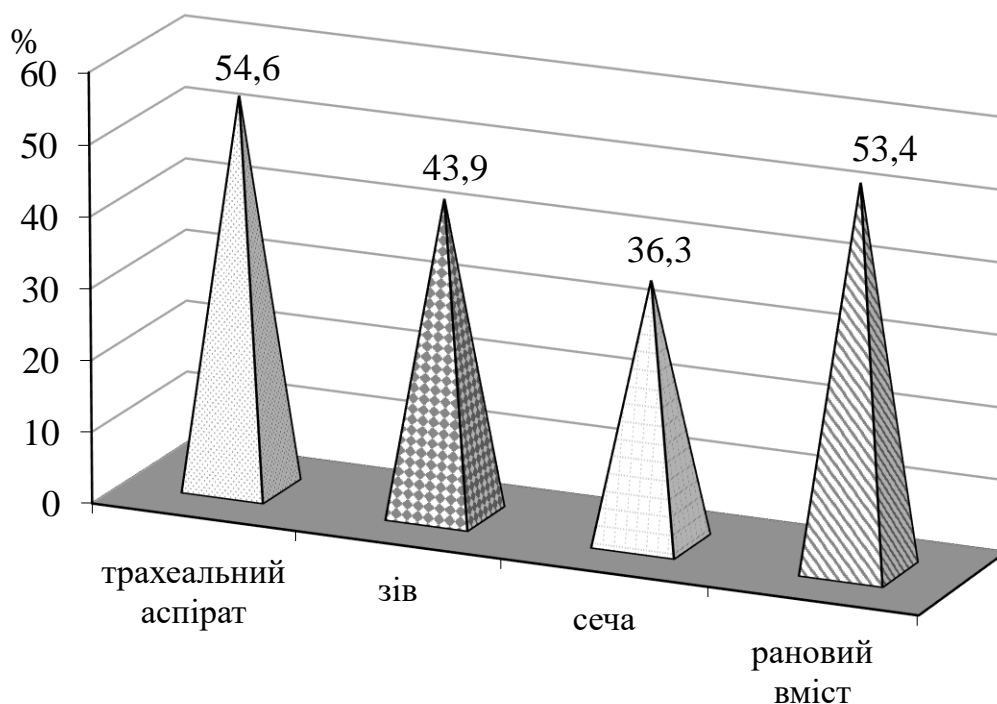


Рис. 4.1. Частота виявлення полірезистентних до антибіотиків клінічних штамів бактерій у різних видах клінічного біоматеріалу

Переважаючі бактерії були резистентними до 8 антибіотиків, зокрема, цефалоспоринів – цефепіму, цефоперазону, цефтазидиму, цефтріаксону, аміноглікозидів – амікацину, гентаміцину, карбапенемів – меропенему, іміпенему.

Культури грамнегативних бактерій, які було вилучено із трахеального аспірату, були більш резистентними до антибіотиків, порівняно з грампозитивними (рис. 4.2). Найчастіше полірезистентними були штами *Enterobacter spp.* ( $76,5 \pm 10,3$  %). Понад половини полірезистентних ізолятів було серед культур

*Acinetobacter* ((53,8±9,8) %), *P. aeruginosa* ((53,8±6,9) %), *K. pneumoniae* ((51,4±5,8) %). У трахеальному аспіраті було ідентифіковано один штамп *Proteus*, полірезистентний до всіх досліджуваних антибіотиків. У той же час лише третина золотистих стафілококів – (33,3±15,7) %, висіяних із цього біоматеріалу, виявилася полірезистентною (рис. 4.2).

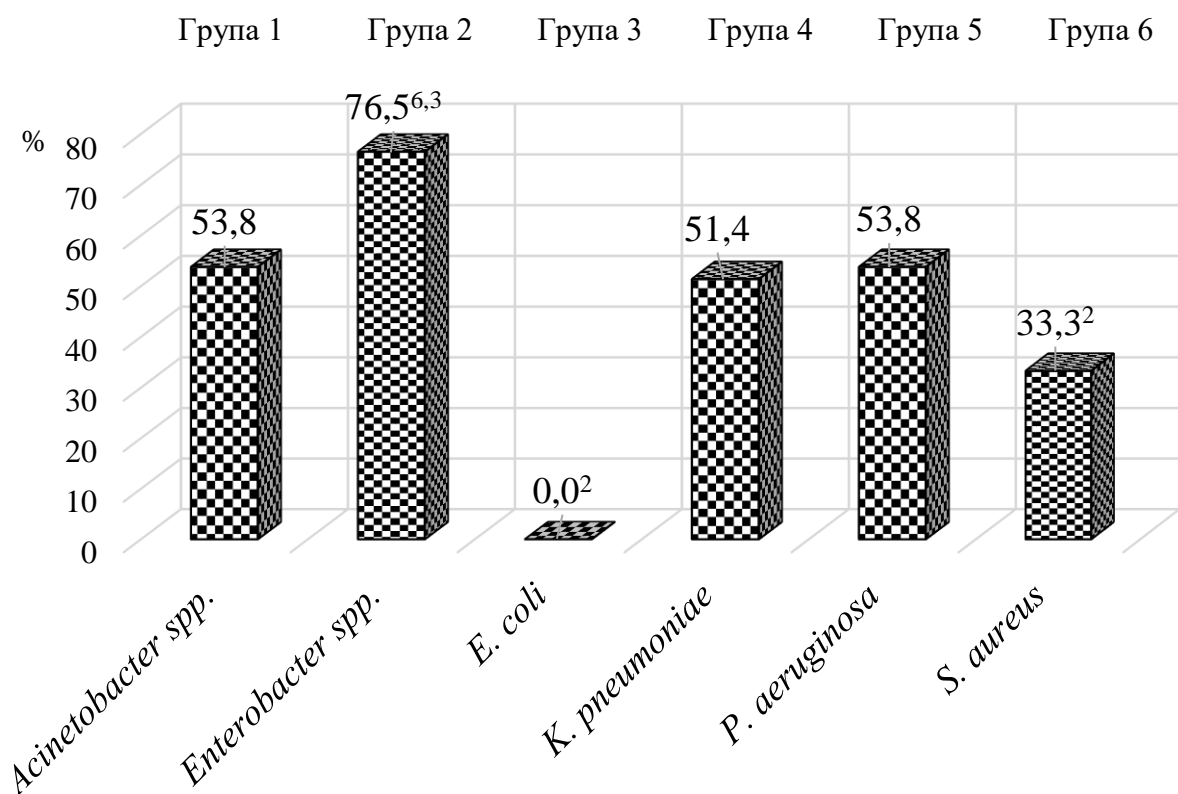


Рис. 4.2. Полірезистентні до антибіотиків штами, отримані із трахеального аспірату, %

Примітка. <sup>2,3,6</sup> – відмінності стосовно груп 2, 3, 6 статистично вірогідні ( $p < 0,05$ )

Подібні особливості відмічалися й серед бактерій, отриманих із матеріалу з ротоглотки. Серед грамнегативних бактерій частіше зустрічалися штами, які були полірезистентними до досліджуваних антибіотиків, ніж, серед грампозитивних (див. рис. 4.3). Найбільшу частку полірезистентних варіантів виявлено серед

*Acinetobacter spp.* – (75,0±12,5) % штамів. Майже половина ізолятів *Enterobacter spp.* і *Klebsiella spp.* була також полірезистентною ((45,5±10,6) % та (46,2±5,6) % відповідно). Культури *E. coli*, висіяні з ротоглотки, на протипагу чутливим до досліджуваних антибіотиків ізолятам, виділеним з трахеального аспірату, в (14,3±13,2) % випадків були полірезистентними. Єдиний отриманий штам *Proteus spp.* виявився полірезистентним (варто зазначити, що обидві культури, виділені із ротоглотки та трахеального аспірату, належать одному й тому самому хворому). Удвічі менше, порівняно з трахеальним аспіратом, було полірезистентних ізолятів *P. aeruginosa* ((21,1±9,4) % проти (53,8±6,9) % ) та в 5,6 разів менше – *S. aureus* ((5,9±5,7) %).

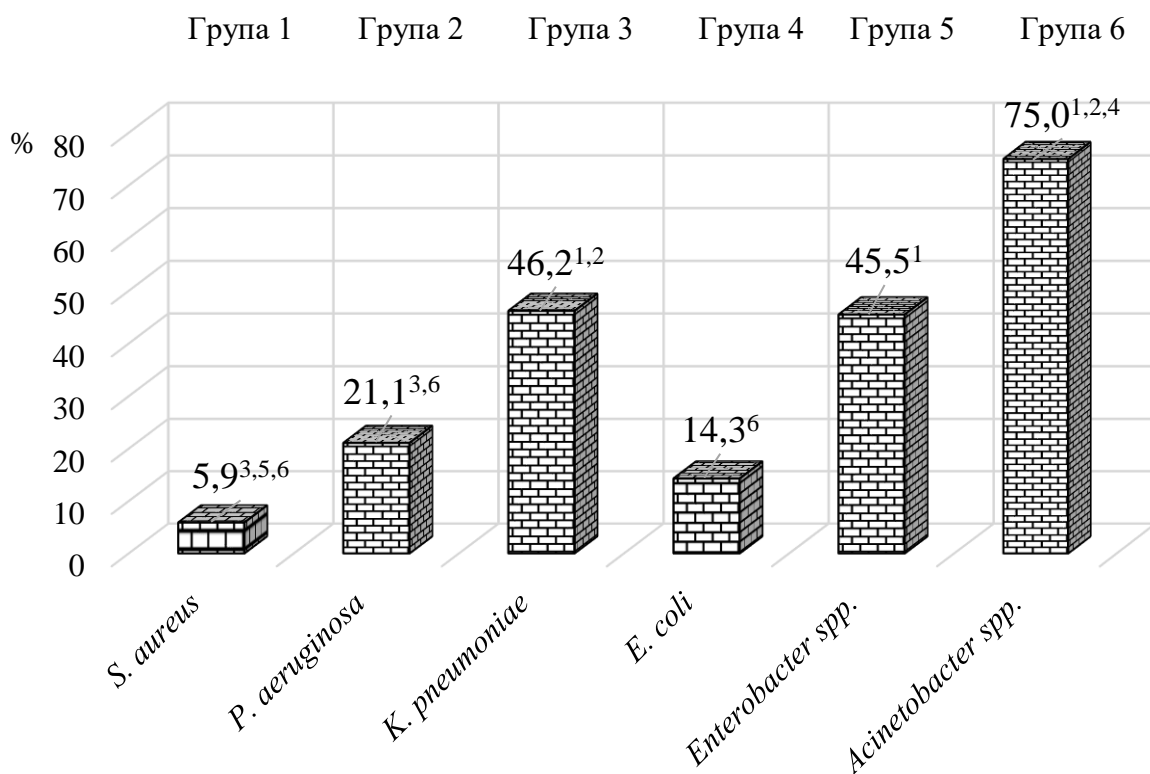


Рис. 4.3. Полірезистентні до антибіотиків штами, виділені із ротоглотки хворих ВАІТ %

Примітка. <sup>1,2,3,4,5,6</sup> – відмінності стосовно груп 1, 2, 3, 4, 5, 6 статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Серед мікроорганізмів, ізолюваних із ранових виділень, всі 10 ізолятів грампозитивних бактерій (*S. aureus*) були чутливими до більшості досліджуваних антибіотиків (рис. 4.4). Проте грамнегативні ізоляти часто були полірезистентними до антибіотиків. Так, високий рівень полірезистентності був характерним для ізолятів *Acinetobacter spp.* ((76,9±11,7) % всіх виділених штамів).

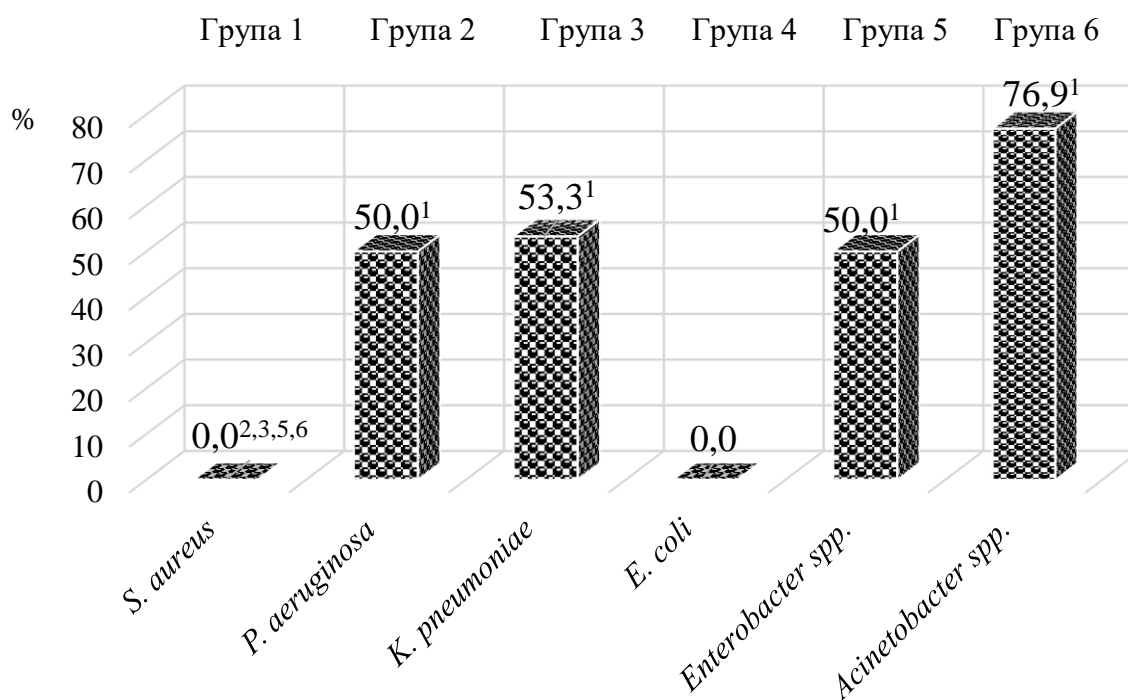


Рис. 4.4. Полірезистентні до антибіотиків штами, виділені із ранового вмісту хворих ВАІТ, %

Примітка. <sup>1,2,3,5,6</sup> – відмінності стосовно груп 1, 2, 3, 5, 6 статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Половина висіяних культур *P. aeruginosa* ((50,0±13,4) %), *Enterobacter spp.* ((50,0±14,4) %) і *Klebsiella spp.* ((53,3±9,1) %) також були полірезистентними до досліджуваних антибіотиків. У то й же час *E. coli*, ізолювані з цього матеріалу, зберігали чутливість до більшості досліджуваних антибіотиків (рис. 4.4).

Серед бактерій, висіяних із сечі, лише серед грамнегативних були резистентні до досліджуваних антибіотиків (рис. 4.5). Усі виділені з цього біоматеріалу, культури золотистих стафілококів були антибіотикочутливими.

Антибіотики були абсолютно неефективними проти ізолятів *Acinetobacter spp.* Полірезистентними була також половина клінічних штамів *Enterobacter spp.* ((50,0±11,8) %) та третина – *P. aeruginosa* ((30,8±12,8) %) та *K. pneumoniae* ((33,3±9,1) %). Штами *E. coli* в (11,8±7,8) % випадках були резистентними до більшості досліджуваних антибіотиків.

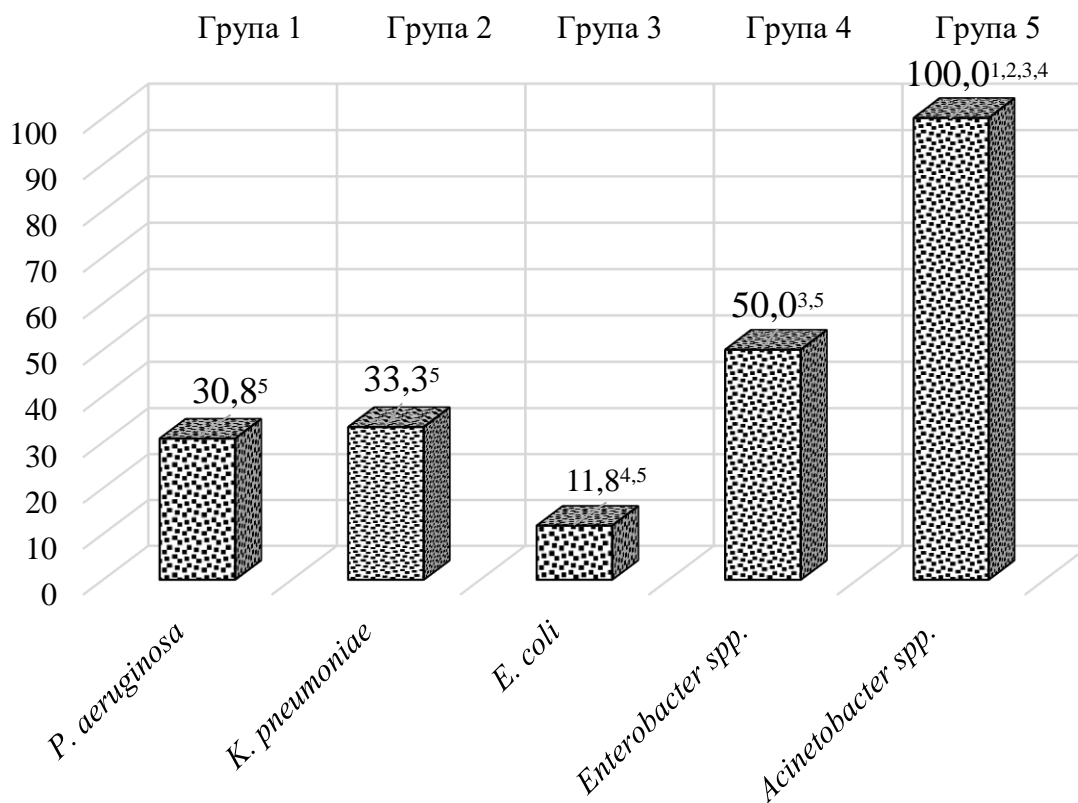


Рис. 4.5. Полірезистентні до антибіотиків штами, виділені із сечі, %

Примітка. <sup>1,2,3,4,5</sup> – відмінності стосовно груп 1, 2, 3, 4, 5, статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

У подальшому проаналізовано динаміку змін антибіотикочутливості найважливіших клінічних ізолятів протягом 2012-2015 років.

У 2012-2015 рр. зроблено 77 антибіотикограм ізолятів *Acinetobacter spp.*, виділених при різних патологічних станах (табл. 4.1). Звертає на себе увагу постійна тенденція збільшення кількості штамів *Acinetobacter* з 4 у 2012 до 31 у 2015 р.

Усі досліджувані у 2012 р. році штами були полірезистентними, і виявили чутливість тільки до піперациліну/тазобактаму. Аналіз результатів показав, що ізоляти *Acinetobacter spp.* виявилися абсолютно нечутливими до ампіциліну, захищеного сульбактамом, цефалоспоринів III покоління, зокрема цефтазидиму, а в останні два роки – до цефалоспорину IV покоління – цефепіму, який був ефективним тільки в (11,2±7,4) % випадків у 2013 р. Слід відмітити тенденцію до збільшення частки стійких до антибіотиків штамів (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

**Антибіотикочутливість штамів *Acinetobacter*, виділених  
у 2013-2015 рр.**

Антибіотик	Ступінь чутливості	Рік дослідження, чутливість, %			
		2012	2013	2014	2015
		Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
1	2	3	4	5	6
Ампіцилін/ сульбактам	Абс. к-кість	n=4	n=4	n=5	n=10
	ч	0,0	0,0	0,0	0,0
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0	100,0	100,0	100,0
Піперацилін/ тазобактам	Абс. к-кість	n=4	n=8	n=3	n=11
	ч	100,0 <sup>2</sup>	0,0 <sup>1</sup>	66,6±27,2	36,4±14,1
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	0,0 <sup>2</sup>	100,0 <sup>1,3</sup>	33,4±27,2 <sup>2</sup>	63,6±14,5
Цефоперазон/ сульбактам	Абс. к-кість	n=4	n=21	n=17	n=16
	ч	0,0	28,6±9,9	25,9±10,6	18,8±9,8
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0	71,4±9,9	74,1±10,6	81,2±9,8
Цефтазидим	Абс. к-кість	n=4	n=8	n=13	n=17
	ч	0,0	0,0	0,0	0,0
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0	100,0	100,0	100,0

Продовження таблиці 4.1.

1	2	3	4	5	6
Цефепім	Абс. к-кість	n=4	n=18	n=9	n=22
	ч	0,0	11,2±7,4	0,0	0,0
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0	88,8±7,4	100,0	100,0
Іміпенем	Абс. к-кість	n=4	n=13	n=9	n=15
	ч	0,0	28,6±12,5	27,3±14,8	20,0±10,3
	п	0,0	0,0	0,0	10,0±7,8
	р	100,0	71,4±12,5	72,7±14,8	70,0±7,8
Меропенем	Абс. к-кість	n=4	n=13	n=10	n=22
	ч	0,0	15,4±10,0	20,0±12,6	4,5±4,4
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0	84,6±10,0	80,0±12,6	95,5±4,4
Амікацин	Абс. к-кість	n=4	n=12	n=13	n=15
	ч	0,0	33,4±13,6	30,8±12,8	26,7±11,4
	п	0,0	33,3±13,6	0,0	0,0
	р	100	33,3±13,6	69,2±12,8	73,3±11,4
Гентаміцин	Абс. к-кість	n=4	n=10	n=12	n=13
	ч	0,0	10,0±9,5	8,3±8,0	7,7±7,4
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0	90,0±9,5	91,7±8,0	92,3±7,4
Ципрофлоксацин	Абс. к-кість	n=4	n=17	n=14	n=7
	ч	0,0	5,9±5,7	7,1±6,9	0,0
	п	0,0	0,0	7,1±6,9	0,0
	р	100,0	94,1±5,7	85,7±9,4	100,0
Гатифлоксацин	Абс. к-кість	n=4	n=17	n=9	n=11
	ч	0,0	12,5±8,0	33,3±15,7	9,1±8,7
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0	87,5±8,0	66,7±15,7	90,9±8,7



## Продовження таблиці 4.1.

1	2	3	4	5	6
Левовфлоксацин	Абс. к-кість	n=4	n=9	n=7	n=16
	ч	0,0	22,2±13,8	57,1±18,7	0,0
	п	0,0	0,0	0,0	10,0
	р	100,0	77,8±13,8	42,9±18,7	90,0±7,5

Примітки до таблиць 4.1, 4.6 – 4.11:

1. ч – чутливі штами;
2. п – помірно чутливі штами;
3. р – резистентні штами;
4. <sup>1,2,3,4</sup> – відмінності стосовно груп 1, 2, 3, 4 відповідно статистично достовірні ( $p < 0,05$ ).

Так, захищений сульбактамом цефоперазон (цефалоспорин III покоління) в 2013 році був ефективним проти (28,6±9,9) % досліджуваних культур *Acinetobacter*, проте, протягом періоду дослідження його ефективність зменшувалася. І в 2015 р. лише (18,8±9,8) % усіх висіяних штамів були чутливими до даного антибіотику. У 2014 р. піперациліну/тазобактам виявив відносно високу ефективність: (66,6±27,2) % ізолятів були чутливими до нього, проте у наступному 2015 р. ефективність препарату знизилася майже вдвічі: лише (36,4±14,1) % культур *Acinetobacter spp.* були чутливими. Несприятлива ситуація склалася щодо карбапенемів (табл. 4.1). Меропенем, якому віддають перевагу при призначенні препаратів цієї групи, виявив значно нижчу ефективність, ніж іміпенем. Так, в 2013 р. до іміпенему були чутливими майже третина ізолятів (28,6±12,5) %, до меропенему – в 2 рази менше (15,4±10,0) %. З кожним роком ці антибіотики втрачали свою ефективність і станом на 2015 р. іміпенем залишився ефективним тільки в (20,0±10,3) % випадків, а меропенем – лише в (4,5±4,4) %. Аміноглікозиди – амікацин і гентаміцин, вкрай рідко використовують на сьогодні, через їх ото- та нефротоксичну дію на організм людини й багато інших негативних побічних ефектів. Проте і ці препарати також поступово втрачають свою ефективність. До амікацину в 2013 р. були чутливими (33,4±13,6) % досліджуваних

ізолятів, у 2014 р –  $(30,8 \pm 12,8)$  %, а в 2015 р. цей показник знизився до  $(26,7 \pm 11,4)$  %. Відповідно за цей період удвічі збільшилося число резистентних варіантів. Відмічено зменшення ефективності гентаміцину:  $(10,0 \pm 9,5)$  %, чутливих ізолятів у 2013 р.,  $(8,3 \pm 8,0)$  % у 2014 р. і  $(7,7 \pm 7,4)$  % у 2015 р. (табл. 4.1). Чутливість досліджуваних штамів *Acinetobacter spp.*, до фторхінолонових препаратів (гatifлоксацину, левофлоксацину, ципрофлоксацину) була найвищою в 2014 р. Найефективнішим серед них був левофлоксацин. До нього мали чутливість понад половина ацинетобактерів –  $(57,1 \pm 18,7)$  %. Проте в 2015 р. чутливість ізолятів різко знизилася: практично усі виділені штами набули резистентності до левофлоксацину, ципрофлоксацину (табл. 4.1).

Було оцінено рівень чутливості до антибіотиків 119 клінічних штамів *Pseudomonas aeruginosa*. Кількість щорічно отриманих ізолятів практично не змінювалася протягом досліджуваного періоду: 25 культур – у 2012 р., 39 – у 2013 р., 23 – у 2014 р. і 32 – у 2015 р. (табл. 4.2). Як відомо, захищений сульбактамом ампіцилін неефективний щодо псевдомонад. Цей факт підтверджено й нашими експериментами (табл. 4.2). До піперациліну/тазобактаму, який рекомендується для лікування процесів, спричинених псевдомонадами, (оскільки є комбінацією антисинегнійного уреїдопеніциліна 5-го покоління – піперациліну з тазобактамом) відмічена найвища, у порівнянні з іншими досліджуваними антибіотиками, чутливість ізолятів *P. aeruginosa* ( $(33,3 \pm 27,2)$  % чутливих штамів – у 2012 р.), число яких збільшилося в 1,3 рази в 2015 р.  $(45,0 \pm 11,1)$  %. З цефалоспоринів найактивнішими щодо синьогнійної палички були цефоперазон/сульбактам та цефепім в 2013 році – відповідно  $(20,6 \pm 6,9)$  і  $(23,5 \pm 7,3)$  % чутливих варіантів. Але їх ефективність вже станом на 2015 р. знизилася у 2,3 рази –  $(9,1 \pm 6,1)$  % і  $(10,0 \pm 6,7)$  % чутливих ізолятів відповідно. Цефтазидим знизив свою ефективність за 4 роки у 2,5 рази: з  $(16,7 \pm 7,6)$  % до  $(6,7 \pm 6,5)$  % (табл. 4.2).

Серед карбапенемів іміпенем проявив дещо вищу інгібуючу здатність у порівнянні з меропенемом. У 2012 р.  $(25,0 \pm 21,6)$  % досліджуваних штамів *P. aeruginosa* були чутливими до нього. Така тенденція втримувалася до 2015 р., коли  $(31,8 \pm 9,9)$  % виділених культур зберігали чутливість до цього антибіотику.

Меропенем, навпаки, втрачав свою ефективність відносно синьогнійної палички, за 4 роки вона знизилася у 3,6 рази. Якщо в 2012 р. (21,4±11,0) % ізолятів були чутливими до меропенему, то в 2015 році ця частка становила лише (5,9±5,7) %.

З антибіотиків-аміноглікозидів на даний час виявився досить ефективним амікацин, до якого зберігалася чутливість у майже половини ізолятів синьогнійної палички – (42,1±11,3) % (табл. 4.2).

Станом на 2015 рік виділені штами *P. aeruginosa* були більш чутливими до амікацину порівняно з іншими досліджуваними антибіотиками. У 2013 р. найефективнішим виявився гентаміцин, до якого було (42,1±11,3) % чутливих штамів, але вже до 2015 р. їх число знизилося 5,2 рази (табл. 4.2) .

Таблиця 4.2

**Антибіотикочутливість штамів *P. aeruginosa*, виділених  
у 2012-2015 роках**

Антибіотик	Ступінь чутливості	Рік дослідження, чутливість, %			
		2012	2013	2014	2015
		Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
1	2	3	4	5	6
Ампіцилін/ сульбактам	Абс. к-кість	n=12	n=17	n=9	n=12
	ч	0,0	0,0	0,0	0,0
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0	100,0	100,0	100,0
Піперацилін/ тазобактам	Абс. к-кість	n=3	*	n=23	n=20
	ч	33,3±27,2	*	56,7±10,3	45,0±11,1
	п	33,3±27,2	*	0,0	0,0
	р	33,3±27,2	*	43,3±10,3	55,0±11,1
Цефоперазон/ сульбактам	Абс. к-кість	n=25	n=34	n=15	n=22
	ч	12,0±6,5	20,6±6,9	6,7±6,5	9,1±6,1
	п	0,0	5,9±4,0	0,0	0,0
	р	88,0±6,5	73,5±7,6	93,3±6,5	90,9±6,1

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6
Цефтазидим	Абс. к-кість	n=24	n=15	n=19	n=15
	ч	16,7±7,6	13,3±8,8	0,0	6,7±6,5
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	83,3±7,6	86,7±8,8	100,0	93,3±6,5
Цефепім	Абс. к-кість	n=20	n=34	n=11	n=20
	ч	15,0±8,0	23,5±7,3	18,2±11,6	10,0±6,7
	п	0,0	2,9±2,9	0,0	0,0
	р	85,0±8,0	73,6±7,6	81,8±11,6	90,0±6,7
Іміпенем	Абс. к-кість	n=4	n=15	n=14	n=22
	ч	25,0±21,6	13,3±8,8	28,6±12,1	31,8±9,9
	п	0,0	20,0±10,3	14,3±9,4	4,5±4,4
	р	75,0±21,6	66,7±12,2	57,1±13,2	63,7±10,2
Меропенем	Абс. к-кість	n=14	n=24	n=12	n=17
	ч	21,4±11,0	16,7±7,6	16,7±10,8	5,9±5,7
	п	0,0	25,0±8,8	8,3±8,0	0,0
	р	78,6±11,0	58,3±10,1	75±12,5	94,1±5,7
Амікацин	Абс. к-кість	n=7	n=30	n=14	n=19
	ч	14,3±13,2	40,0±8,9	57,1±13,2	42,1±11,3
	п	0,0	0,0	7,1±6,9	5,3±5,1
	р	85,7±13,2	60,0±8,9	35,8±12,8	52,6±11,6
Гентаміцин	Абс. к-кість	n=8	n=19	n=13	n=12
	ч	12,5±11,7	42,1±11,3 <sup>3</sup>	0,0 <sup>2</sup>	8,3±8,0
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	87,5±11,7	57,9±11,3	100,0	91,7±8,0
Ципрофлоксацин	Абс. к-кість	n=14	n=25	n=13	n=9
	ч	14,3±9,4	16,0±7,3	15,4±10,0	0,0
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	85,7±9,4	84,0±7,3	84,6±10,0	100,0

## Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6
Гатифлоксацин	Абс. к-кість	n=10	n=12	n=9	n=14
	ч	10,0±9,5	8,3±8,0	22,2±14,0	0,0
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	90,0±9,5	91,7±8,0	77,8±14,0	100,0
Левовфлоксацин	Абс. к-кість	n=16	n=16	n=13	n=20
	ч	0,0	12,5±8,3	15,4±10,0	0,0
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0	87,5±8,3	84,6±10,0	100,0

Примітки до таблиць 4.2 – 4.5:

1. ч – чутливі штами;
2. п – помірно чутливі штами;
3. р – резистентні штами;
- 4 \* – чутливість не визначалась;
- 5 <sup>2,3</sup> – відмінності стосовно груп 2, 3, відповідно статистично достовірні ( $p < 0,05$ ).

Одним із основних збудників, ізольованих у відділенні інтенсивної терапії від хворих протягом досліджуваних років, була *K. pneumoniae* (272 штами): 30 ізолятів – у 2012 році, 48 – у 2013 р., 83 – у 2014 р. і 111 – у 2015 р., тобто спостерігалось їх суттєве збільшення як можливих збудників ПІМД (табл. 4.3).

У 2012 р. амоксицилін/ клавуланат, інгібував (16,7±15,2) % усіх виділених штамів *K. pneumoniae*. У 2013 році всі ізоляти цього виду були резистентними до даного антибіотика, а в 2015 р. (16,7±15,2) % культур виявилися помірно чутливими до нього.

Цікава тенденція простежена щодо ефективності піперациліну/тазобактаму: якщо в 2014 р. половина досліджуваних штамів проявляла помірну чутливість до даного антибіотика, то в 2015 р. було вже (25,0±5,4) % чутливих ізолятів (табл. 4.3).

Аналізуючи зміни антибіотикочутливості клебсієл до антибіотиків, можна відмітити тенденції, які носили різнонаправлений характер. Так, починаючи з 2013 року з'явилися штами, чутливі до цефоперазону:  $(2,8 \pm 2,8)$  % у 2013 р.,  $(5,2 \pm 2,5)$  % у 2015 р., хоча мікроби були переважно стійкими до цього препарату, відповідно  $(97,2 \pm 2,8)$  % штамів у 2013 і  $(94,8 \pm 2,5)$  % у 2015 р. (табл. 4.3). Чутливість до цефуроксиму змінювалася хвилеподібно: наявність  $(20,0 \pm 17,9)$  % чутливих варіантів у 2012 р., їх повна відсутність у 2014 р. і знову поява  $(7,7 \pm 7,4)$  % чутливих ізолятів у 2015 р. Число чутливих до цефтріаксону варіантів коливалося від  $(14,3 \pm 7,6)$  % у 2012 р. до  $(9,5 \pm 6,4)$  % у 2015 р. Частка чутливих до цефтазидиму штамів зросла до  $(10,4 \pm 4,4)$  % в 2015 р. при їх відсутності в 2012-2013 рр. (табл. 4.3). Проте, слід зазначити, що все ж таки спостерігається висока резистентність виділених клебсієл до цефалоспоринів.

Карбапенеми на сьогоднішній день є препаратом вибору для лікування інфекцій, спричинених клебсієлами у ВАІТ. Спостереження показали, що ефективність іміпенему знизилась за останні 3 роки більш, ніж вдвічі (з  $(39,1 \pm 10,2)$  % до  $(15,3 \pm 4,2)$  % чутливих ізолятів), а до меропенему за останні 4 роки – в 5 разів (з  $(50,0 \pm 12,5)$  % до  $(9,5 \pm 3,4)$  %) ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.3).

З антибіотиків-аміноглікозидів препаратом вибору залишається амікацин. Чутливість ізолятів *K. pneumoniae* до нього протягом досліджуваного періоду практично не змінювалася –  $(54,5 \pm 15,0)$ - $(60,3 \pm 5,5)$  % чутливих штамів ( $p < 0,05$ ). Однак, до гентаміцину з кожним роком кількість чутливих штамів поступово зменшувалася, отже, відсоток резистентних варіантів збільшувався. Якщо у 2012 р. до  $(12,5 \pm 11,7)$  % вилучених культур клебсієл були чутливими, то в 2015 р. – тільки  $(7,9 \pm 4,4)$  %.

Щодо препаратів фторхінолонового ряду (табл.4.3), то частка резистентних варіантів клебсієл до них в різні роки дослідження коливалася від  $(66,7 \pm 27,2)$  % (офлоксацин – 2012 рік) до  $(96,7 \pm 2,3)$  % (левофлоксацин – 2015 р.). Число помірнорезистентних варіантів клебсієл до цих антибіотиків протягом періоду дослідження було незначним. З кожним роком ефективність цих препаратів відносно виділених клебсієл знижується (табл. 4.3). Так, ефективність

ципрофлоксацину за 4 роки зменшилася майже вдвічі (з  $(10,0 \pm 9,5)$  % до  $(5,9 \pm 5,7)$  %), гатифлоксацину й левофлоксацину – майже в 5 разів (з  $(25,0 \pm 10,8)$  % до  $(6,0 \pm 3,4)$  % та з  $(17,6 \pm 9,2)$  % до  $(3,3 \pm 2,3)$  % відповідно), офлоксацину – майже в 10 разів (з  $(33,3 \pm 27,2)$  % до  $(4,0 \pm 3,9)$  %).

Таблиця 4.3

**Антибіотикочутливість штамів *Klebsiella pneumoniae*, виділених  
у 2012-2015 рр.**

Антибіотик	Ступінь чутливості	Рік дослідження, чутливість, %			
		2012	2013	2014	2015
		Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
1	2	3	4	5	6
Амоксициліну/ клавуланат	Абс. к-кість	n=6	n=8	n=13	n=6
	ч	$16,7 \pm 15,2$	0,0	$7,7 \pm 7,4$	0,0
	п	0,0	0,0	$7,7 \pm 7,4$	$16,7 \pm 15,2$
	р	$83,3 \pm 15,2$	100,0	$84,6 \pm 10,0$	$83,3 \pm 15,2$
Піперацилін/ тазобактам	Абс. к-кість	n=3	*	n=6	n=64
	ч	0,0	*	0	$25,0 \pm 5,4$
	п	$0,0^3$	*	$50,0 \pm 20,4^{1,4}$	$0,0^3$
	р	100,0	*	$50,0 \pm 20,4$	$75,0 \pm 5,4$
Цефоперазон	Абс. к-кість	n=13	n=36	n=62	n=77
	ч	0,0	$2,8 \pm 2,8$	$3,2 \pm 2,2$	$5,2 \pm 2,5$
	п	0,0	0,0	$1,6 \pm 1,6$	0,0
	р	100,0	$97,2 \pm 2,8$	$95,2 \pm 2,7$	$94,8 \pm 2,5$
Цефуроксим	Абс. к-кість	n=5	*	n=11	n=13
	ч	$20,0 \pm 17,9$	*	0,0	$7,7 \pm 7,4$
	п	0,0	*	0,0	$7,7 \pm 7,4$
	р	$80,0 \pm 17,9$	*	100,0	$84,6 \pm 10,0$

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6
Цефтазидим	Абс. к-кість	n=11	n=21	n=48	n=48
	ч	0,0	0,0	0,0	10,4±4,4
	п	0,0	0,0	2,1±2,1	0,0
	р	100,0	100,0	97,9±2,1	89,6±4,4
Цефтріаксон	Абс. к-кість	n=21	n=26	n=26	n=21
	ч	14,3±7,6	0,0	0,0	9,5±6,4
	п	4,8±4,7	0,0	3,8±3,8	0,0
	р	80,9±8,6	100,0	96,2±3,8	90,5±6,4
Цефотаксим	Абс. к-кість	n=7	*	n=20	n=21
	ч	14,3±13,2	*	0,0	9,5±6,4
	п	0,0	*	0,0	0,0
	р	85,7±13,2	*	100,0	90,5±6,4
Цефепім	Абс. к-кість	n=12	n=35	n=31	n=70
	ч	16,7±10,8	0,0	3,2±3,2	4,3±2,4
	п	8,3±8,0	2,9±2,8	0,0	0,0
	р	75,0±12,5	97,1±2,8	96,8±3,2	95,7±2,4
Іміпенем	Абс. к-кість	n=6	n=23	n=53	n=72
	ч	0,0	39,1±10,2	22,6±5,7	15,3±4,2
	п	0,0	4,3±4,2	0,0	0,0
	р	100,0	56,6±10,3	77,4±5,7	84,7±4,2
Меропенем	Абс. к-кість	n=16	n=28	n=54	n=74
	ч	50,0±12,5 <sup>4</sup>	39,3±9,2	20,4±5,5	9,5±3,4 <sup>1</sup>
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	50,0±12,5	60,7±9,2	79,6±5,5	90,5±3,4
Амікацин	Абс. к-кість	n=11	n=35	n=58	n=78
	ч	54,5±15,0	34,3±8,0 <sup>4</sup>	65,5±6,2	60,3±5,5 <sup>2</sup>
	п	0,0	0,0	3,4±2,4	5,1±2,5
	р	45,5±15,0	65,7±8,0	31,1±6,1	34,6±5,4



Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6
Гентаміцин	Абс. к-кість	n=8	n=18	n=42	n=38
	ч	12,5±11,7	11,1±7,4	9,5±4,5	7,9±4,4
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	87,5±11,7	88,9±7,4	90,5±4,5	92,1±4,4
Ципрофлоксацин	Абс. к-кість	n=10	n=28	n=63	n=17
	ч	10,0±9,5	7,1±4,8	6,4±3,1	5,9±5,7
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	90,0±9,5	92,9±4,8	93,6±3,1	94,1±5,7
Гатифлоксацин	Абс. к-кість	n=16	n=6	n=36	n=50
	ч	25,0±10,8	16,7±15,2	8,4±4,6	6,0±3,4
	п	0,0	0,0	0,0	4,0±3,4
	р	75,0±10,8	83,3±15,2	91,6±4,6	90,0±3,4
Левофлоксацин	Абс. к-кість	n=17	n=18	n=45	n=60
	ч	17,6±9,2	5,6±5,4	13,3±5,1	3,3±2,3
	п	0,0	5,6±	0,0	0,0
	р	82,4±9,2	88,8±7,4	86,7±5,1	96,7±2,3
Офлоксацин	Абс. к-кість	n=3	*	n=13	n=25
	ч	33,3±27,2	*	23,1±11,7	4,0±3,9
	п	0,0	*	0,0	0,0
	р	66,7±27,2	*	76,9±11,7	96,0±3,9

Примітка. <sup>1,2,3,4</sup> – відмінності стосовно груп 1, 2, 3, 4 відповідно статистично достовірні ( $p < 0,05$ )

Щодо препаратів фторхінолонового ряду (табл.4.3), то частка резистентних варіантів клебсієл до них в різні роки дослідження коливалася від (66,7±27,2) % (офлоксацин – 2012 рік) до (96,7±2,3) % (левофлоксацин – 2015 р.). Число помірнорезистентних варіантів клебсієл до цих антибіотиків протягом періоду дослідження було незначним. З кожним роком ефективність цих препаратів

відносно виділених клебсієл знижується (табл. 4.3). Так, ефективність ципрофлоксацину за 4 роки зменшилася майже вдвічі (з  $(10,0 \pm 9,5)$  % до  $(5,9 \pm 5,7)$  %), гатифлоксацину й левофлоксацину – майже в 5 разів (з  $(25,0 \pm 10,8)$  % до  $(6,0 \pm 3,4)$  % та з  $(17,6 \pm 9,2)$  % до  $(3,3 \pm 2,3)$  % відповідно), офлоксацину – майже в 10 разів (з  $(33,3 \pm 27,2)$  % до  $(4,0 \pm 3,9)$  %).

Протягом досліджуваного періоду із різного клінічного матеріалу було виділено 31 штам *E. coli*, у яких перевірено чутливість до антибіотиків. (табл. 4.4).

Отримані результати засвідчили, що у порівнянні з іншими грам-негативними паличками, виділені культури *E. coli* були чутливішими до досліджуваних антибіотиків. Майже половина ізолятів *E. coli* характеризувалася чутливістю до амоксициліну/клавуланату –  $(44,4 \pm 16,6)$  %.

Цей інгібітор-захищений пеніцилін виявив найкращу ефективність відносно кишкової палички, на противагу іншим грамнегативним бактеріям.

З 2012 по 2014 рр. всі ізоляти кишкової палички були чутливими до піперациліну/тазобактаму, а в 2015 р. з'явилося  $(33,4 \pm 15,7)$  % стійких варіантів. Несуттєво змінювалася чутливість *E. coli* до цефалоспоринів протягом періоду дослідження, за винятком цефтазидиму, до якого всі виділені штами були стійкими (табл. 4.4).

Карбапенеми залишалися досить активними відносно кишкових паличок. Проте їх здатність інгібувати культури *E. coli* знижувалася. Так, число чутливих до іміпенему штамів збудників зменшилося з  $(75,0 \pm 15,3)$  % у 2012 р. до  $(66,6 \pm 15,7)$  % у 2015 р. У 2012 р. всі штами *E. coli* були чутливі до меропенему, але за 4 роки дослідження їх число зменшилося в 3 рази –  $(33,3 \pm 15,7)$  % (табл. 4.4).

З препаратів аміноглікозидового ряду ефективним на даний час залишається амікацин, до якого протягом періоду дослідження було від 100,0 % (2012 р.) до  $(66,6 \pm 15,7)$  % (2015 р.) чутливих культур. Кількість чутливих до гентаміцину штамів, навпаки, знижувалася від  $(50,0 \pm 17,7)$  % –  $(60,0 \pm 15,5)$  % в 2012 і 2013 рр. до їх повної відсутності в 2014-2015 рр. ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.4). Станом на 2015 р. ефективність гатифлоксацину й левофлоксацину збереглася на рівні  $(22,2 \pm 13,8)$  %. На противагу їм чутливих до ципрофлоксацину в 2015 р. штамів кишкової палички

не було, хоча у 2012 р.  $\frac{1}{4}$  ізолятів *E. coli* була чутливою до даного антибіотика (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Антибіотикочутливість *E. coli*, виділених у 2012-2015 рр.**

Антибіотик	Ступінь чутливості	Рік дослідження, чутливість, %			
		2012, n = 8	2013, n = 10	2014, n = 4	2015, n = 9
		Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
1	2	3	3	5	6
Амоксициліну/ клавуланат	ч	50,0±17,7	50,0±15,8	*	44,4±16,6
	п	0,0	0,0	*	0,0
	р	50,0±17,7	50,0±15,8	*	55,6±16,6
Піперацилін/ тазобактам	ч	100,0	100,0	100,0	66,6±15,7
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	0,0	0,0	0,0	33,4±15,7
Цефоперазон	ч	25,0±15,3	20,0±12,6	25,0±21,6	33,3±15,7
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	75,0±15,3	80,0±12,6	75,0±21,6	66,7±15,7
Цефтазидим	ч	0,0 <sup>2</sup>	50,0±15,8 <sup>1,4</sup>	0,0	0,0 <sup>2</sup>
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0 <sup>2</sup>	50,0±15,8 <sup>1,4</sup>	100,0	100,0 <sup>2</sup>
Цефепім	ч	50,0±17,7	75,0±13,7 <sup>4</sup>	25,0±21,6	22,2±13,8 <sup>2</sup>
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	50,0±17,7	25,0±13,7 <sup>4</sup>	75,0±21,6	77,8±13,8 <sup>2</sup>
Іміпенем	ч	75,0±15,3	50,0±15,8	50,0±25,0	66,6±15,7
	п	0,0	0,0	25,0±21,6	0,0
	р	25,0±15,3	50,0±15,8	25,0±21,6	33,4±15,7

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	3	5	6
Меропенем	ч	100,0	50,0±15,8	50,0±25,0	33,3±15,7
	п	0,0	0,0	25,0±21,6	0,0
	р	0,0	50,0±15,8	25,0±21,6	66,7±15,7
Амікацин	ч	100,0	40,0±15,5	50,0±25,0	66,6±15,7
	п	0	20,0±12,6	0,0	0,0
	р	0	40,0±15,5	50,0±25,0	33,4±15,7
Гентаміцин	ч	50,0±17,7	60,0±15,5 <sup>4</sup>	0,0	0,0 <sup>2</sup>
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	50,0±17,7	40,0±15,5 <sup>4</sup>	100,0	100,0 <sup>2</sup>
Ципрофлоксацин	ч	25,0±15,3	20,0±12,6	25,0±21,6	0,0
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	75,0±15,3	80,0±12,6	75,0±21,6	100,0
Гатифлоксацин	ч	25,0±15,3	30,0±14,5	25,0±21,6	22,2±13,8
	п	0,0	10,0±9,5	0,0	0,0
	р	75,0±15,3	60,0±15,5	75,0±21,6	77,8±13,8
Левофлоксацин	ч	50,0±17,7	50,0±15,8	25,0±21,6	22,2±13,8
	п	0,0	0,0	25,0±	0,0
	р	50,0±17,7	50,0±15,8	50,0±25,0	77,8±13,8

Примітка. <sup>1,2,4</sup> – відмінності стосовно груп 1, 2, 4 відповідно статистично достовірні ( $p < 0,05$ )

Протягом досліджуваного періоду зроблено 90 антибіотикограм *Enterobacter spp.*: 31 ізоляту – в 2012 р., 34 ізолятів – в 2013 р., до 6 – в 2014 р. і 19 – в 2015 р. (табл. 4.5). Аналізуючи дані, наведені в таблиці 4.5, слід відмітити, що в 2014 році було виділено лише 6 штамів *Enterobacter*, і всі вони були резистентними до всіх досліджуваних антибактеріальних препаратів, окрім карбапенемів (меропенем, імпіпенем – (33,0±19,2) % чутливих штамів) та амікацину (50,0±20,4) % чутливих збудників).

Зменшилось вдвічі число чутливих до імipенему штамів *Enterobacter* з 2014 р. по 2015 р. з (33,3±19,2) % до (15,8±8,4) %, в 1,5 рази до меропенему (з (33,3±19,2) % до (21,0±9,3) %), в 5 разів до амікацину (з (50,0±20,4) % до (10,5±7,0) %) (табл. 4.5). Станом на 2015 р. найвищу чутливість ізолятів спостерігали до гентаміцину та левофлораксацину (по (42,1±11,3) %), і в третини досліджуваних ізолятів зберігалася чутливість до цефоперазону і цефтазидиму (31,6±10,7) % (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Антибіотикочутливість *Enterobacter spp.*, виділених  
у 2012-2015 рр.**

Антибіотик	Ступінь чутливості	Рік дослідження, чутливість, %			
		2012, n = 31	2013, n = 34	2014, n = 6	2015, n = 19
		Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
1	2	3	4	5	6
Цефоперазон	ч	22,6±7,5	47,0±8,6 <sup>3</sup>	0,0 <sup>2</sup>	31,6±10,7
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	77,4±7,5	53,0±8,6 <sup>3</sup>	100,0 <sup>2</sup>	68,4±10,7
Цефтазидим	ч	22,6±7,5	32,3±8,0	0,0	31,6±10,7
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	77,4±7,5	67,7±8,0	100,0	68,4±10,7
Цефтріаксон	ч	16,1±6,6	50,0±8,6 <sup>4</sup>	*	0,0 <sup>2</sup>
	п	0,0	0,0	*	0,0
	р	83,9±6,6	50,0±8,6 <sup>4</sup>	*	100,0 <sup>2</sup>
Цефепім	ч	0,0	14,7±6,1	0,0	15,8±8,4
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0	85,3±6,1	100,0	84,2±8,4

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5	6
Імпінем	ч	100,0 <sup>2,3,4</sup>	58,8±8,4 <sup>1,4</sup>	33,3±19,2 <sup>1</sup>	15,8±8,4 <sup>1,2</sup>
	п	0,0	0,0	33,3±19,2	0,0
	р	0,0 <sup>2,3,4</sup>	41,2±8,4 <sup>1,4</sup>	33,4±19,2 <sup>1</sup>	84,2±8,4 <sup>1,2,3</sup>
Меропенем	ч	58,1±8,9 <sup>4</sup>	41,2±8,4	33,3±19,2	21,0±9,3 <sup>1</sup>
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	41,9±8,9 <sup>4</sup>	58,8±8,4	66,7±19,2	79,0±9,3 <sup>1</sup>
Амікацин	ч	0,0 <sup>2,4</sup>	61,8±8,3 <sup>1</sup>	50,0±20,4 <sup>1</sup>	10,5±7,0
	п	0,0	0,0	50,0±20,4	10,5±7,0
	р	100,0 <sup>2,4</sup>	38,2±8,3 <sup>1</sup>	0,0 <sup>1,4</sup>	79±9,3 <sup>3</sup>
Гентаміцин	ч	0,0 <sup>2,4</sup>	38,2±8,3 <sup>1</sup>	0,0	42,1±11,3 <sup>1</sup>
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0 <sup>2,4</sup>	61,8±8,3	100,0	57,9±11,3 <sup>1</sup>
Ципрофлоксацин	ч	19,3±7,1	20,6±6,9	0,0	10,5±7,0
	п	0,0	0,0	33,3±19,2	0,0
	р	80,7±7,1	79,4±6,9	66,7±19,2	89,5±7,0
Гатифлоксацин	ч	9,6±5,3	0,0	0,0	0,0
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	90,4±5,3	100,0	100,0	100,0
Левовфлоксацин	ч	0,0 <sup>2,4</sup>	58,8±8,4 <sup>1,3</sup>	0,0 <sup>2</sup>	42,1±11,3 <sup>1</sup>
	п	0,0	0,0	0,0	0,0
	р	100,0 <sup>2,4</sup>	41,2±8,4 <sup>1,3</sup>	100,0 <sup>2</sup>	57,9±11,3 <sup>1</sup>

Примітка. <sup>1,2,3,4</sup> – відмінності стосовно груп 1, 2, 3, 4 відповідно статистично достовірні ( $p < 0,05$ ).

З групи грампозитивних мікроорганізмів була досліджена чутливість до антибіотиків 56 клінічних штамів *Staphylococcus aureus*. У 2012 р. – 11, в 2013 р. – 12, в 2014 р. – 11, в 2015 – 22 ізоляти (табл. 4.6).

До оксациліну, який є маркером наявності пеніцилінзв'язуючого білка (ПЗБ2а) у стафілококів, у 2012 р. було чутливими (87,5±10,0) % штамів стафілококів. З кожним наступним роком чутливість виділених штамів *S. aureus* поступово знижувалася до (57,1±10,6) % (2015 р.), а кількість резистентних форм, навпаки, зростає в 3,4 рази (рис. 4.6).

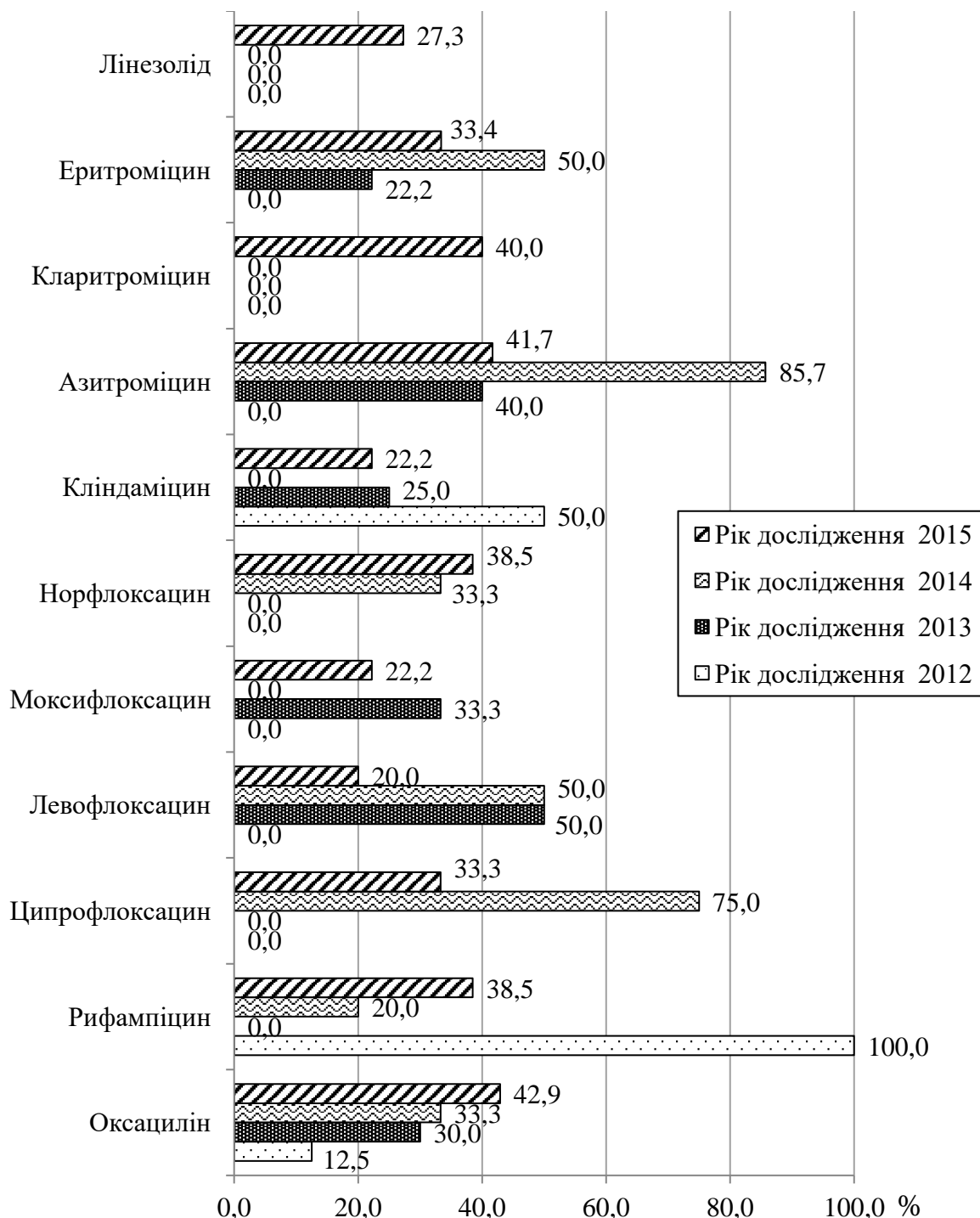


Рис. 4.6. Антибіотикорезистентність штамів *Staphylococcus aureus*, виділених у 2012-2015 роках у ВАІТ, %

До кларитроміцину всі досліджувані штами золотистого стафілококу були чутливими протягом 2012-2014 рр, однак слід відмітити, що у 2015 р. вже  $(40,0 \pm 10,4)$  % збудників проявляли резистентність до нього, що свідчить про формування пулу стійких штамів. До антибіотиків фторхінолонового ряду в 2012 р. не було стійких ізолятів *S. aureus*. Проте до 2015 р. з'явилося  $(20,0 \pm 8,5)$  % –  $(38,5 \pm 10,4)$  % резистентних варіантів (рис. 4.6).

В 2012 р. азитроміцин був ефективним до всіх варіантів золотистих стафілококів, то протягом наступних років кількість резистентних штамів зростала і в 2015 р. їх було  $(41,7 \pm 10,5)$  % (рис. 4.6). Протягом періоду дослідження зареєстровано зниження чутливості штамів до еритроміцину з  $(50,0 \pm 15,1)$  % (2012 р.) до  $(33,3 \pm 10,0)$  % (2015 р.), лінезоліду – з 100 % (2012-2014 рр.) до  $(72,7 \pm 9,5)$  % (2015 р.) (рис. 4.6). У той же час кількість стійких до кліндаміцину штамів поступово зменшувалась протягом досліджуваного періоду із  $(50,0 \pm 15,1)$  % 2012 р., до  $(25,0 \pm 12,5)$  % у 2013 р. і  $(22,2 \pm 8,9)$  % у 2015 р.

#### **4.2. Порівняльна характеристика антибіотикочутливості клінічних ізолятів відділень інтенсивної терапії та пульмонологічного відділення**

Обстежено 587 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні та 321 пацієнтів відділення інтенсивної терапії Тернопільської університетської лікарні протягом 2014-2015 років. Дані дослідження проводилися з метою порівняльного моніторингу антибіотикочутливості мікроорганізмів, виділених з харкотиння та мазків із ротоглотки від хворих пульмонологічного відділення, та збудників, ізольованих із трахеального аспірату, харкотиння та мазків із ротоглотки від пацієнтів хворих у ВАІТ.

Дані визначення антибіотикочутливості ізолятів, виділених в пульмонологічному відділенні, у порівнянні з відповідними даними в ВАІТ представлені у табл. 4.6–4.12. Ізольовані від хворих пульмонологічного відділення клінічні штами *Acinetobacter spp.* були чутливішими до досліджуваних



антибіотиків порівняно з аналогічними штамми відділення інтенсивної терапії ( $p < 0,05$ ), за виключенням гентаміцину, ципрофлоксацину та іміпенему (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Порівняльна характеристика антибіотикочутливості штамів  
*Acinetobacter spp.*, виділених від хворих у 2014-2015 рр.**

Антибіотик	Ступінь чутливості	Кількість штамів (%), ізольованих у	
		ВАІТ (n = 25)	пульмонологічному відділенні (n = 4)
1	2	3	4
Цефоперазон	ч	13,3±6,8	50,0±25,0
	п	6,7±5,0	0,0
	р	80,0±8,0	50,0±25,0
Цефтазидим	ч	0,0	100,0*
	п	0,0	0,0
	р	100,0	0,0*
Цефепім	ч	0,0	25,0±21,6
	п	0,0	0,0
	р	100,0	75,0±21,6
Іміпенем	ч	14,3±7,0	0,0
	п	7,1±5,1	0,0
	р	78,6±8,2	100,0
Меропенем	ч	5,9±4,7	100,0
	п	0,0	0,0
	р	94,1±4,7	0,0
Амікацин	ч	23,5±8,5	25,0±21,6
	п	0,0	0,0
	р	76,5±8,5	75,0±21,6

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4
Гентаміцин	ч	22,2±8,3	0,0
	п	0,0	0,0
	р	77,8±8,3	100,0
Ципрофлоксацин	ч	8,3±5,5	0,0
	п	0,0	0,0
	р	91,7±5,5	100,0
Гатифлоксацин	ч	33,3±9,4	100,0*
	п	0,0	0,0
	р	66,7±9,4	0,0*
Левофлоксацин	ч	33,3±9,4	25,0±21,6
	п	0,0	25,0±21,6
	р	66,7±9,4	50,0±25,0

Примітка. \* - відмінності стосовно ВАІТ статистично вірогідні ( $p < 0,05$ )

Згідно одержаних результатів, для лікування хворих пульмонологічного відділення процесів, викликаних *Acinetobacter spp.*, можна застосовувати: цефтазидим, меропенем, гатифлоксацин, так як за 2 роки дослідження не знайдено жодного резистентного до них штаму, на відміну від ВАІТ, де бактерії цього роду були резистентними у (66,7±9,4) % – (94,1±4,7) % випадків (гатифлоксацин та меропенем відповідно) ( $p < 0,05$ ).

Майже всі досліджувані антибіотики (піперацилін/тазобактам, цефоперазон, меропенем, амікацин, гатифлоксацин, левофлоксацин) були ефективними проти штамів синьогнійної палички, виділених в пульмонологічному відділенні (табл. 4.7). Винятком був цефтазидим, до якого були чутливими (50,0±35,4) % культур. Висіяні від хворих ВАІТ штами *P. aeruginosa* виявилися резистентними до досліджуваних антибіотиків у (85,7±6,3) – 100,0 % випадків, окрім амікацину, до якого половина з отриманих штамів (54,5±8,9) % були чутливими (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Порівняльна характеристика антибіотикочутливості штамів  
*P. aeruginosa*, виділених від хворих у 2014-2015рр.**

Антибіотик	Ступінь чутливості	Кількість штамів (%), ізольованих у	
		ВАІТ (n = 31)	пульмонологічному відділенні (n = 2)
1	2	3	4
Піперацилін/ тазобактам	ч	14,3±6,3	100,0
	п	0,0	0,0
	р	85,7±6,3	0,0*
Цефоперазон	ч	5,0±3,9	100,0*
	п	0,0	0,0
	р	95,0±3,9	0,0*
Цефтазидим	ч	0,0	50,0±35,4
	п	0,0	0,0
	р	100,0	50,0±35,4
Цефепім	ч	11,8±5,8	0,0
	п	0,0	0,0
	р	88,2±5,8	100,0
Іміпенем	ч	27,3±8,0	0,0
	п	4,5±3,7	0,0
	р	68,2±8,4	100,0
Меропенем	ч	11,8±5,8	100,0*
	п	5,8±4,2	0,0
	р	82,4±6,8	0,0*
Амікацин	ч	54,5±8,9	100,0
	п	4,5±3,7	0,0
	р	41,0±8,8	0,0

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4
Ципрофлоксацин	ч	0,0	0,0
	п	0,0	100,0*
	р	100,0	0,0*
Гатифлоксацин	ч	10,0±5,4	100,0*
	п	0,0	0,0
	р	90,0±5,4	0,0*
Левовфлоксацин	ч	0,0	100,0*
	п	0,0	0,0
	р	100,0	0,0*

Примітка. \* – відмінності стосовно ВАІТ статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Штами *Enterobacter spp.*, вилучені в пульмонологічному відділенні, були чутливішими до антибактеріальних препаратів, ніж аналогічні культури, отримані у ВАІТ ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.8). До антибіотиків пеніцилінового ряду (амоксициліну/клавуланат, піперацилін/тазобактам) були чутливими (66,7±13,6) % – 100,0 % ізолятів *Enterobacter spp.*, виділених від хворих пульмонологічного відділення, натомість, штами ВАІТ – резистентними до амоксициліну/клавуланату та помірночутливими – до піперацилін/тазобактаму у 100,0 % випадків. Цефоперазон і цефтазидим були ефективними в лікуванні ентеробактерних ускладнень в пульмонологічному відділенні у (66,7±13,6) % порівняно з ВАІТ, де частка чутливих штамів *Enterobacter spp.* до цих антибіотиків становила (50,0±20,4) %. Цефтріаксон і цефепім були ефективними у (40,0±14,1) % – (75,0±12,5) % в пульмонологічному відділенні і абсолютно не ефективними у ВАІТ. До фторхінолонів штами *Enterobacter spp.* пульмонологічного відділення були чутливими у ((87,5±9,6) – 100,0) %, до карбапенемів – у (57,1±14,3) % – (85,7±10,1) %.

Таблиця 4.8

**Порівняльна характеристика антибіотикочутливості штамів  
*Enterobacter spp.*, виділених від хворих у 2014-2015 рр.**

Антибіотик	Ступінь чутливості	Кількість штамів, (%) ізольованих у	
		ВАІТ (n = 6)	пульмонологічному відділенні (n = 12)
1	2	3	4
Амоксициліну/ клавуланат	ч	0,0	66,7±13,6*
	п	0,0	0,0
	р	100,0	33,3±13,6*
Піперацилін/ тазобактам	ч	0,0	100,0*
	п	100,0	0,0*
	р	0,0	0,0
Цефоперазон	ч	50,0±20,4	66,7±13,6
	п	0,0	11,1±8,1
	р	50,0±20,4	22,2±12,0
Цефтазидим	ч	50,0±20,4	66,6±13,6
	п	0,0	16,7±10,8
	р	50,0±20,4	16,7±10,8
Цефтріаксон	ч	0,0	40,0±14,1
	п	0,0	20,0±11,6
	р	100,0	40,0±14,1
Цефепім	ч	0,0	75,0±12,5*
	п	0,0	0,0
	р	100,0	25,0±12,5*
Іміпенем	ч	50,0±20,4	85,7±10,1
	п	0,0	0,0
	р	50,0±20,4	14,3±10,1

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4
Меропенем	ч	0,0	57,1±14,3*
	п	0,0	14,3±10,1
	р	100,0	28,6±13,0*
Амікацин	ч	0,0	100,0*
	п	100,0	0,0*
	р	0,0	0,0
Гентаміцин	ч	33,3±20,4	80,0±11,6
	п	0,0	0,0
	р	66,7±20,4	20,0±11,6
Ципрофлоксацин	ч	33,3±20,4	100,0*
	п	0,0	0,0
	р	66,7±20,4	0,0*
Гатифлоксацин	ч	50,0±20,4	100,0
	п	0,0	0,0
	р	50,0±20,4	0,0
Левовфлоксацин	ч	33,3±20,4	87,5±9,6*
	п	0,0	0,0
	р	66,7±20,4	12,5±9,6*

Примітка. \* – відмінності стосовно ВАІТ статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

На противагу, штами цих мікроорганізмів, отримані від хворих ВАІТ, були нечутливими до амоксициліну/клавуланату, піперацилін/тазобактаму, цефтріаксону, цефепіму, цефтріаксону, амікацину, меропенему; половина штамів – до іміпенему, цефоперазону, цефтазидиму, а (66,7±20,4) % ізолятів – до гентаміцину, ципрофлоксацину, левофлоксацину (табл. 4.8).

Штами *E.coli* нечасто висівали з досліджуваного матеріалу (табл. 4.9). Відмічено, що 2 культури отримані з ротоглоткових змивів хворих

пульмонологічного відділення, були чутливі до всіх досліджуваних антибіотиків; отримані 4 культури з ротоглоткових змивів хворих ВАГ – нечутливі до цефалоспоринів (цефоперазон, цефтазидим), у (25,0±21,6) % випадків – чутливі до офлоксацину та меропенему, у (50,0±25,0) % – до іміпенему. Препаратом, до якого проявляли чутливість всі ізоляти ВАГ, був амікацин (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Порівняльна характеристика антибіотикочутливості штамів *E.coli*, виділених від хворих у 2014-2015 рр.**

Антибіотик	Ступінь чутливості	Кількість штамів, %, ізольованих у	
		ВАГ (n = 4)	пульмонологічному відділенні (n = 2)
Цефоперазон	ч	0,0	100,0
	п	0,0	0,0
	р	100,0	0,0
Цефтазидим	ч	0,0	100,0
	п	0,0	0,0
	р	100,0	0,0
Іміпенем	ч	50,0±25,0	100,0
	п	50,0±25,0	0,0
	р	0,0	0,0
Меропенем	ч	25,0±21,6	100,0
	п	50,0±25,0	0,0
	р	25,0±21,6	0,0
Амікацин	ч	100,0	100,0
	п	0,0	0,0
	р	0,0	0,0
Офлоксацин	ч	25,0±21,6	100,0
	п	0,0	0,0
	р	75,0±21,6	0,0

Проти отриманих від хворих пульмонологічного відділення штамів *K. pneumoniae* всі запропоновані антибіотики були достатньо ефективними (рис. 4.7).

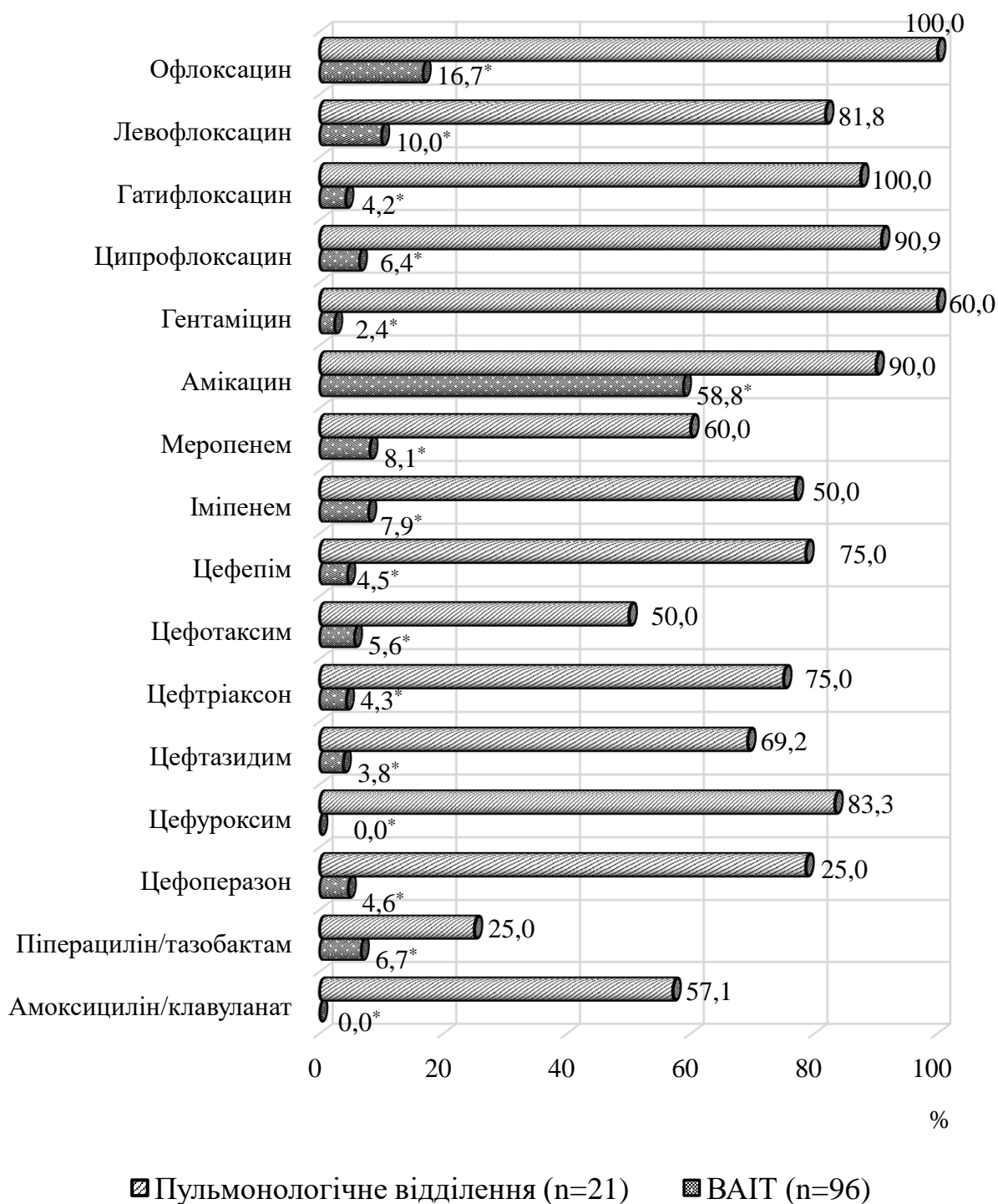


Рис 4.7. Порівняльна характеристика антибіотикочутливості штамів *K. pneumoniae*, виділених від хворих у 2014-2015рр.

Примітка. \* – відмінності стосовно ВАІТ статистично вірогідні ( $p < 0,05$ )



Вони проявляли антибактеріальну активність у  $(25,0 \pm 9,4)$  % (піперацилін/тазобактам) – 100 % (гентаміцин, офлоксацин) випадках. І, навпаки, висіяні від хворих у ВАІТ культури *K. pneumoniae* часто були полірезистентними (рис. 4.7).

У цьому ж відділенні було виявлено 3 ізоляти *Proteus spp.*, які мали чутливість до всіх досліджуваних антибіотиків, а у відділенні інтенсивної терапії за 2014-2015 рр. із ротоглотки і трахеального аспірату було вилучено 2 ізоляти *Proteus spp.*, які були резистентними до всіх запропонованих антибіотиків.

Як видно із результатів дослідження, представлених у табл. 4.10, всі досліджувані антибіотики були більш ефективними проти штамів *S. aureus*, висіяні від хворих пульмонологічного відділення і мали більш високі показники чутливості до антибіотиків, порівняно із аналогічними ізолятами, вилученими у ВАІТ ( $p < 0,05$ ). Винятком був моксифлоксацин, до якого було на  $(10,0 \pm 6,5)$  % менш чутливих штамів у пульмонологічному відділенні порівняно з ВАІТ (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Порівняльна характеристика антибіотикочутливості штамів *S. aureus*, виділених від хворих у 2014-2015рр.**

Антибіотик	Ступінь чутливості	Кількість штамів, %, ізольованих у	
		ВАІТ (n = 17)	пульмонологічному відділенні (n = 21)
1	2	3	4
Оксацилін	ч	$60,0 \pm 11,9$	$100,0^*$
	п	0,0	0,0
	р	$40,0 \pm 11,9$	$0,0^*$
Рифампіцин	ч	$63,6 \pm 11,7$	$90,9 \pm 6,3^*$
	п	0,0	0,0
	р	$36,4 \pm 11,7$	$9,1 \pm 6,3^*$

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4
Ципрофлоксацин	ч	40,0±11,9	100,0*
	п	0,0	0,0
	р	60,0±11,9	0,0*
Левовфлоксацин	ч	66,7±11,4	100,0*
	п	0,0	0,0
	р	33,3±11,4	0,0*
Моксифлоксацин	ч	63,6±11,7	53,8±10,9
	п	9,1±7,0	46,2±10,9*
	р	27,3±10,8	0,0
Норфлоксацин	ч	57,1±12,0	100,0*
	п	42,9±12,0	0,0*
	р	0,0	0,0
Офлоксацин	ч	33,3±11,4	100,0*
	п	0,0	0,0
	р	66,7±11,4	0,0*
Кліндаміцин	ч	85,7±8,5	94,4±5,0
	п	0,0	5,6±5,0
	р	14,3±8,5	0,0
Азитроміцин	ч	25,0±10,5	90,0±6,6*
	п	8,3±6,7	0,0
	р	66,7±11,4	10,0±6,6*
Кларитроміцин	ч	50,0±12,1	94,1±5,1*
	п	0,0	0,0
	р	50,0±12,1	5,9±5,1*
Еритроміцин	ч	50,0±12,1	50,0±10,9
	п	50,0±12,1	50,0±10,9
	р	0,0	0,0

## Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4
Лінезолід	ч	81,8±9,4	100,0
	п	0,0	0,0
	р	18,2±9,4	0,0

Примітка. \* – відмінності стосовно ВАІТ статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Якщо в пульмонологічному відділенні в 2014-2015 рр. всі штами *S. aureus* були чутливими до оксациліну та лінезоліду, то в ВАІТ резистентними були (40,0±11,9) % – до оксациліну та (18,2±9,4) % – до лінезоліду, який є найефективнішим антибактеріальним препаратом на теперішній час по відношенню до метицилін- (оксацилін-) резистентних штамів *S. aureus*.

#### 4.3. Адгезивні властивості мікроорганізми, виділених у ВАІТ та пульмонологічному відділенні

Для проникнення крізь захисні бар'єри макроорганізму та подальшої персистенції в ньому бактерії повинні мати високу здатність заселяти слизові оболонки біологічних ніш людини. Адгезія є одним із чинників, що забезпечують колонізацію мікроорганізмів та їх подальше розмноження в певних біотопах [98]. Не спроможні до адгезії бактерії елімінуються з організму людини механізмами природного захисту. Отже, адгезивність мікроорганізмів до еукаріотичних клітин є початковою ланкою патогенезу при розвитку інфекційних захворювань і є одним із механізмів захисної дії представників нормальної мікрофлори, яка безпосередньо бере участь у формуванні пристінкових шарів слизових оболонок [100]. Відомо, що агресивність штамів залежить від їх ступеню патогенності та вірулентності. Адгезія мікроорганізмів – один із факторів їх вірулентності, який визначає перший етап колонізації субстратів [95]. Адгезивний процес характеризується специфічністю, що полягає у вибірковій здатності мікробів прикріплюватись до клітин певних органів макроорганізму. Мікробна адгезія різна не тільки в різних тканинах, але і у

різних особин одного і того ж виду, в залежності від віку, генетичних особливостей і стану здоров'я [100].

Було досліджено адгезивну здатність 161 ізоляту, вилученого від хворих, які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. Клінічні штами були ізольовані з трахеального аспірату (96), матеріалу з ротоглотки (25), з сечі (20), ранових поверхонь (20). Досліджувані культури віднесені до родів *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* і *Staphylococcus*.

Встановлено, що середній показник адгезії (СПА) грамнегативних паличок відповідав середньому рівню адгезивної активності (рис. 4.8), що свідчить про їх достатньо високий вірулентний потенціал. Штами *Acinetobacter* та *K. pneumoniae* були найбільш адгезивні, їх середній показник адгезії сягав  $(2,9 \pm 1,2)$ .

Найвищий показник адгезії бактеріальних клітин до еритроцитів був характерним для грампозитивних коків. СПА *S. aureus* сягав  $(4,9 \pm 2,2)$  та СПА *S. epidermidis* –  $(3,2 \pm 1,5)$  (рис. 4.8).

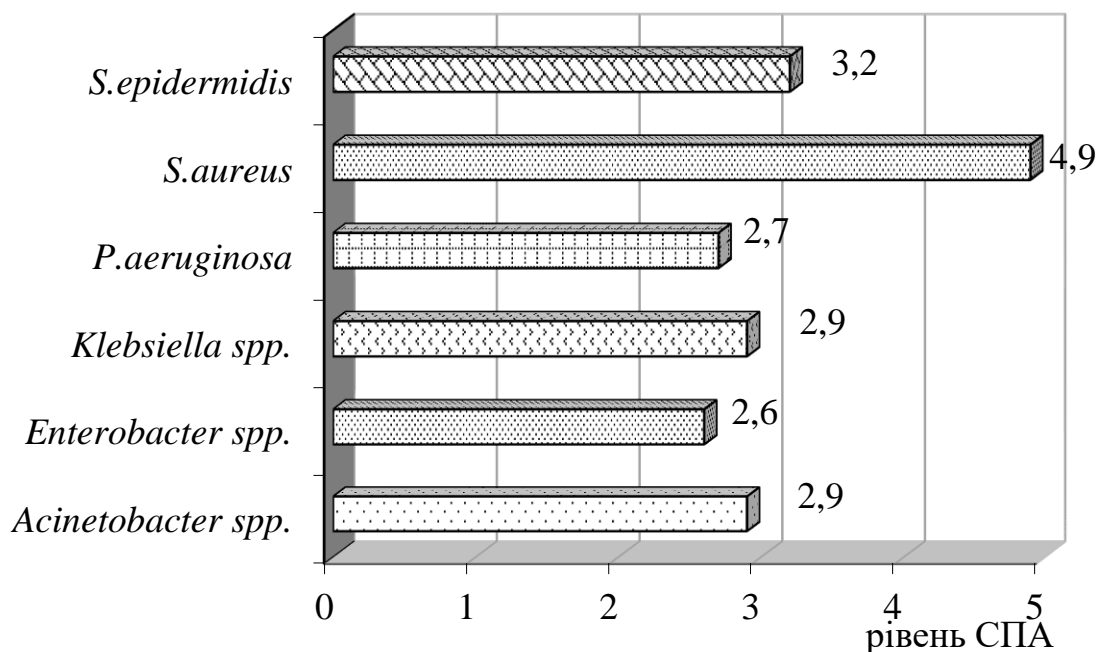


Рис. 4.8. Адгезивні властивості мікроорганізмів, виділених від хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ

Серед усіх досліджуваних штамів золотистих стафілококів лише 1 штамп (4,8 %) був низькоадгезивний, 28,6 % – середньоадгезивні, й більш, ніж половина із них (66,6 %), мала високі адгезивні властивості (рис. 4.9). Більшість досліджуваних штамів епідермальних стафілококів (66,7 %) виявилися середньоадгезивними. Високі адгезивні властивості мали лише 23,8 % культур *S. epidermidis*. Тільки два штами (9,5 %) мали низький адгезивний потенціал.

Практично всі досліджувані культури ацінетобактерів (81,0 %) мали середньоадгезивні властивості (рис. 4.9). Лише по 2 культури були неадгезивними та низькоадгезивними. Висока адгезивна активність була притаманна 78,3 % досліджуваних культур *K. pneumoniae* (рис. 4.9).

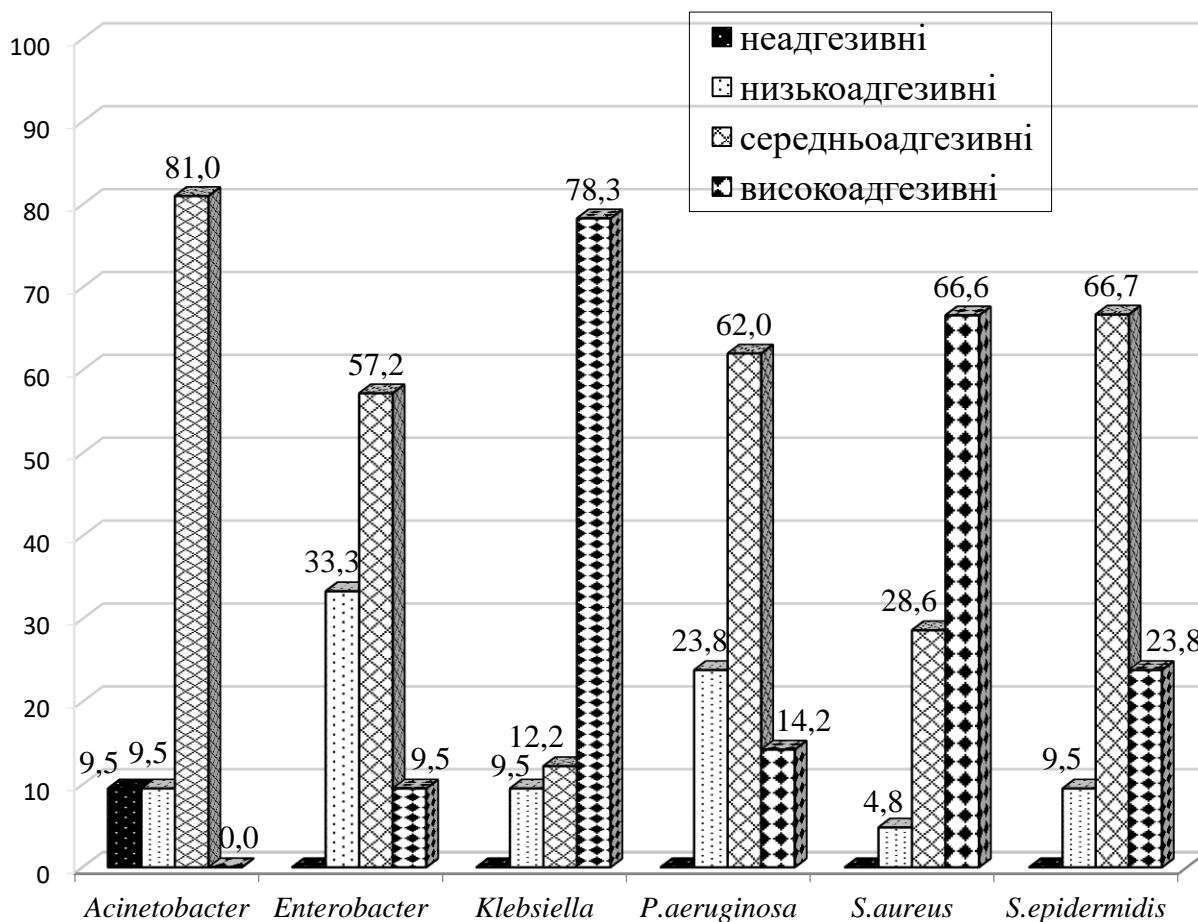


Рис. 4.9. Співвідношення штамів, від хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ, відповідно до їх адгезивної активності, %

Неадгезивних штамів серед них не виявлено. Дві культури були низькоадгезивними, 3 (12,2 %) – середньоадгезивними. СПА становив  $(2,9 \pm 1,2)$ . Порівняно з клінічними штамами мікроорганізмів інших родів, досліджувані культури *Enterobacter spp.* мали нижчу адгезивну активність (рис. 4.9). Більша половина із них (57,2 %) були із середнім СПА. Низькоадгезивними виявилися 33,3 % виділених культур, високоадгезивними – лише 2 штами (9,5 %). У середньому СПА ентеробактерів дорівнював  $(2,6 \pm 0,9)$  (див. рис. 4.8).

Більшість досліджуваних штамів  $(62,0 \pm 10,1)$  % *Pseudomonas spp.* проявляли середню адгезивну активність (рис. 4.9). Високоадгезивними було  $(14,2 \pm 7,3)$  % культур. Низьку адгезивну здатність мали 23,8 % досліджуваних псевдомонад. СПА *Pseudomonas spp.* склав  $(2,7 \pm 1,0)$ .

У подальшому перевірено зв'язок між адгезивними властивостями мікроорганізмів та чутливістю їх до антибіотиків (рис. 4.10).

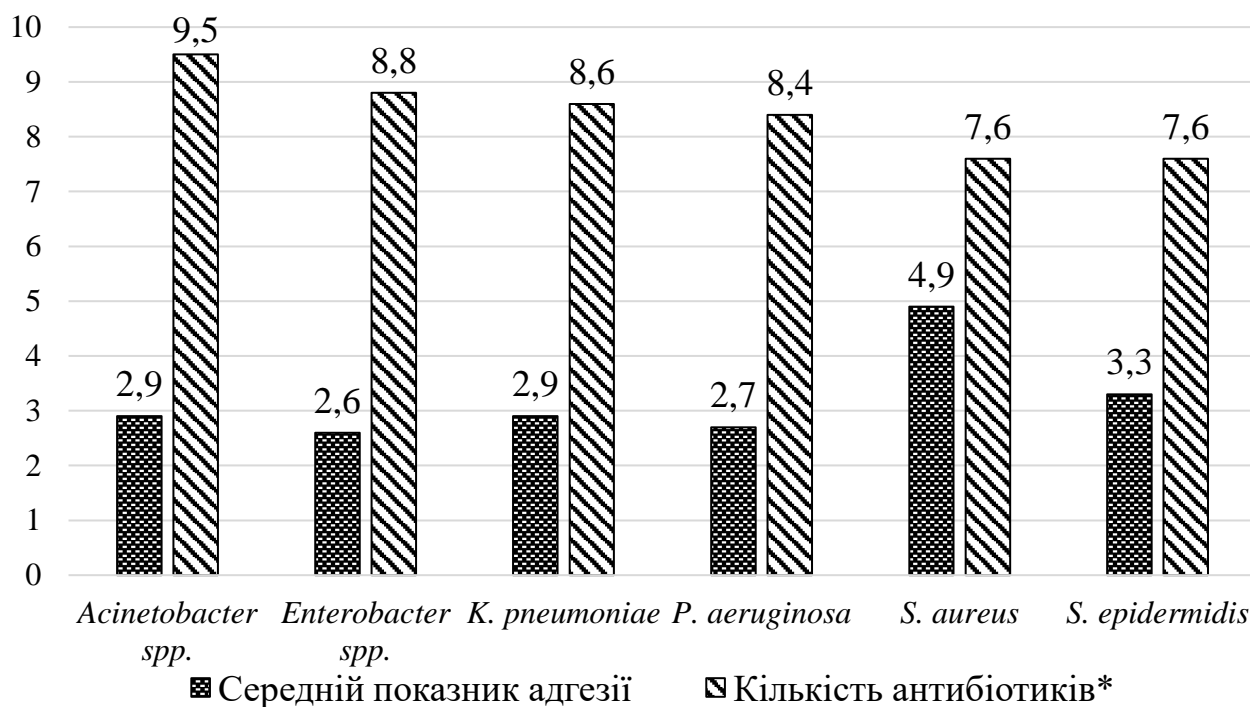


Рис. 4.10. Взаємозв'язок між середнім показником адгезії та резистентністю до антибіотиків клінічних штамів, ізольованих від хворих ВАІТ

Примітка. \* – Середня кількість антибіотиків серед 10 обраних, до яких бактерії резистентні (згідно наказу МОЗ №167 від 05.04.2007 Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів").

Було порівняно 2 показника – середній показник адгезії та середня кількість антибіотиків серед 10 обраних, до яких певний клінічний штам був нечутливим.

Відзначено, що досліджувані культури були нечутливі в середньому до 7-10 антибіотиків. Численними дослідженнями встановлено, що адгезивні властивості мікроорганізмів змінюються внаслідок впливу на них антибіотиків [99, 100, 103]. Штами, висіяні у ВАІТ, мали вищі показники й були середньоадгезивними. Тобто існує залежність між адгезивністю й полірезистентністю мікроорганізмів.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між СПА та резистентністю виділених клінічних штамів бактерій до антибіотиків (табл. 4.11). Коефіцієнт кореляції становив від 0,46 (для *K. pneumoniae*) до 0,75 (для *S. aureus*).

Таблиця 4.11

**Порівняльна характеристика адгезивних властивостей  
мікроорганізмів, виділених від хворих у ВАІТ, та їх резистентності до  
антибіотиків**

Мікроорганізм	Середній показник адгезії	Кількість антибіотиків*	Коефіцієнт кореляції
<i>Acinetobacter spp.</i>	2,9±1,2	9,5	0,51
<i>Enterobacter spp.</i>	2,6±0,9	8,8	0,69
<i>K. pneumoniae</i>	2,9±1,2	8,6	0,46
<i>P. aeruginosa</i>	2,7±1,0	8,4	0,58
<i>S. aureus</i>	4,9±2,2	7,6	0,75
<i>S. epidermidis</i>	3,3±1,5	7,6	0,74

Примітка. \* – Середня кількість антибіотиків серед 10 обраних, до яких бактерії резистентні (згідно наказу МОЗ №167 від 05.04.2007 Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів").

Досліджено 58 ізолятів, виділених від хворих, які перебували на лікуванні у пульмонологічному відділенні. Клінічні штами були виділені з харкотиння (30) та

із мазків з ротоглотки (28). Досліджено культури, які віднесені до родів *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*.

Досліджено, адгезивна активність клінічних штамів, висіяних від хворих пульмонологічного відділення була нижчою, ніж у культур, виділених від хворих у ВАІТ. Серед них зустрічалися й неадгезивні мікроорганізми (*Enterobacter* –  $(15,4 \pm 7,5)$  %, *Klebsiella* –  $(8,7 \pm 5,9)$  %) (див. рис. 4.12).

Середні показники адгезії штамів *S. aureus*, отриманих від хворих обох відділень, практично не відрізнялися між собою і мали високу ступінь. Золотисті стафілококи, отримані від хворих пульмонологічного відділення мали СПА  $(5,4 \pm 1,7)$ . (рис. 4.11). У порівнянні з грамнегативними паличками вони проявляли вищу адгезивну активність. Серед усіх досліджуваних штамів золотистих стафілококів лише 1 штамп (4,8 %) був середньоадгезивним. Неадгезивних та низькоадгезивних культур *S. aureus* не виявлено (див. рис. 4.12).

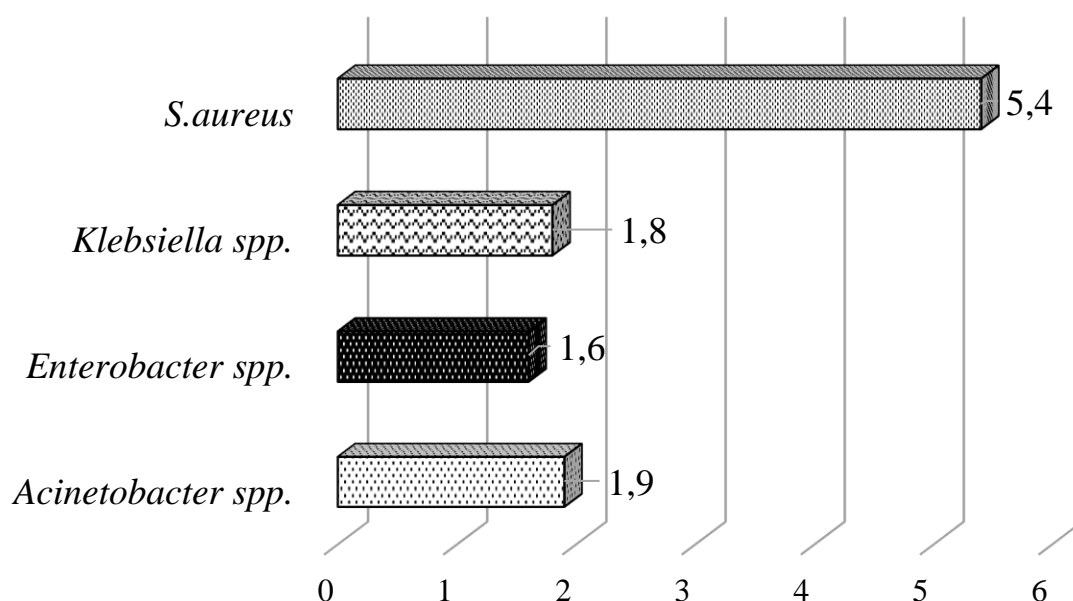


Рис. 4.11. Адгезивні властивості мікроорганізмів, виділених від хворих, які перебували на лікуванні у пульмонологічному відділенні.

На відміну від клінічних штамів бактерій, ізольованих у ВАІТ, культури грамнегативних паличок, виділених в пульмонологічному відділенні, здебільшого мали низьку адгезивну активність (рис. 4.12). Всього було виділено і досліджено



адгезивні властивості 4 культур *Acinetobacter spp.* Виявлено 2 низькоадгезивних штами та 2 – середньоадгезивних (рис. 4.12). Їх СПА склав  $(1,9 \pm 0,8)$  (рис. 4.11). Більше половини досліджених культур –  $(60,9 \pm 10,2)$  % *K. pneumoniae* мали низьку адгезивну активність (рис. 4.12). Лише 2 із них були неадгезивними.  $(30,4 \pm 9,6)$  % усіх досліджених клебсієл володіли середніми адгезивними властивостями. Середній показник адгезії *K. pneumoniae* становив  $(1,8 \pm 0,5)$  (рис. 4.11).

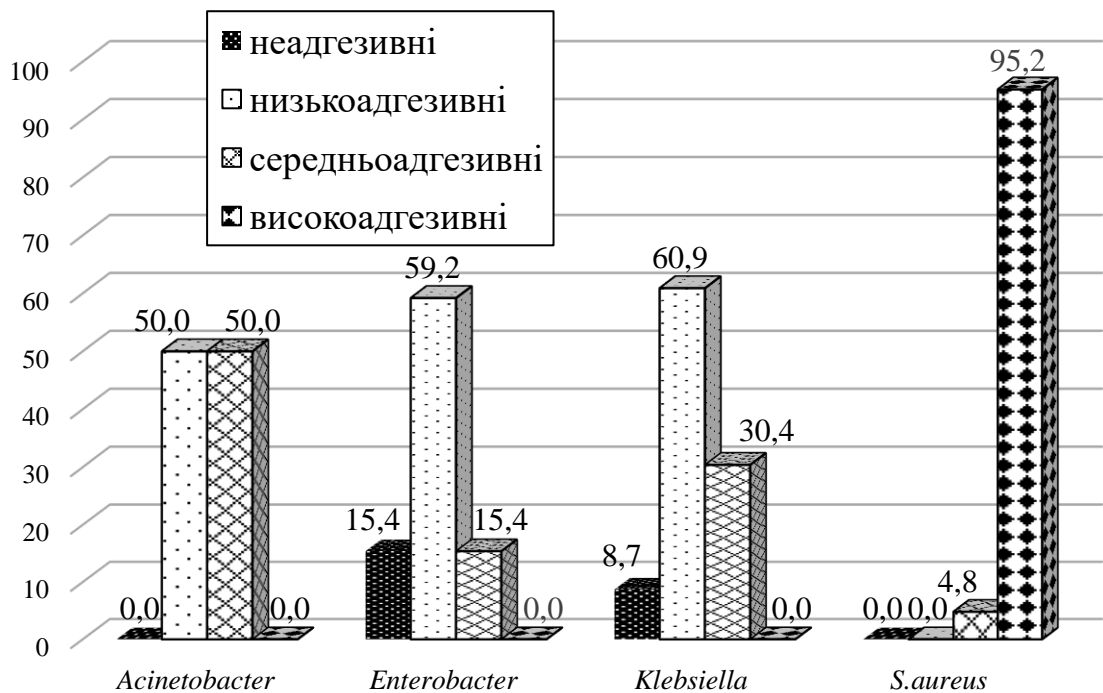


Рис. 4.12. Співвідношення штамів, від хворих, які перебували на лікуванні у пульмонологічному відділенні, відповідно до їх адгезивної активності, %

СПА *Enterobacter spp.*, як і серед бактерій виділених у ВАІТ, виявився найнижчим (див. рис. 4.11). Практично половина досліджуваних штамів мала низьку адгезивну активність –  $(59,2 \pm 10,2)$  %. По  $(15,4 \pm 7,5)$  % усіх ізольованих ентеробактерів були неадгезивними чи середньоадгезивними (рис. 4.12).

Встановлено, що бактерії, виділені від хворих, що перебували на лікуванні в пульмонологічному відділенні, мали нижчу адгезивність та вищу чутливість до антибіотиків. На противагу, більшість штамів, висіяних у ВАІТ, виявилися

полірезистентними й адгезивно активними. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між СПА та резистентністю виділених клінічних штамів бактерій до антибіотиків (табл. 4.12). Коефіцієнт кореляції становив від 0,73 (для *S. aureus*) до 0,87 (для *Enterobacter spp.*).

Таблиця 4.12

**Порівняльна характеристика адгезивних властивостей  
мікроорганізмів, виділених від хворих пульмонологічного відділення, та їх  
резистентності до антибіотиків**

Мікроорганізм	Середній показник адгезії	Кількість антибіотиків*	Коефіцієнт кореляції
<i>Acinetobacter spp.</i>	1,9±0,8	8,0	**
<i>Enterobacter spp.</i>	1,6±0,5	2,4	0,87
<i>K. pneumoniae</i>	1,8±0,5	5,2	0,24
<i>S. aureus</i>	5,4±1,7	0,2	0,73

Примітки:

- \* – Середня кількість антибіотиків (серед 10 шт., обраних відповідно до наказу МОЗ №167 від 05.04.2007 Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів"), до яких бактерії резистентні;
- \*\* – Коефіцієнт кореляції не визначався в зв'язку з малою кількістю виділених штамів.

Отже, клінічні штами, висіяні від хворих пульмонологічного відділення, були більш чутливими до антибіотиків, на відміну, культур ізольованих у ВАІТ, які були полірезистентними й більш адгезивно активними. Між адгезивною активністю бактерій та стійкістю їх до антибіотиків існує прямий кореляційний зв'язок.

Таким чином, полірезистентні штами зустрічалися в усіх біологічних матеріалах, з яких виділяли умовно патогенні мікроорганізми, здатні викликали

запальний процес; Найчастіше – їх висівали з трахеального аспірату ( $54,6 \pm 5,1$ ) % і матеріалу із ран ( $(53,4 \pm 8,0)$  %).

Полірезистентні до досліджуваних антибіотиків грамнегативні мікроорганізми, які, висівали ротоглотки, зустрічалися у 8,5 рази частіше, ніж грампозитивні.

Найнижчий відсоток полірезистентних культур виявлено у сечі ( $(36,3 \pm 8,9)$  %).

Найбільша частка нечутливих до антибіотиків штамів, знайдених в трахеальному аспіраті, належала *Enterobacter spp.* ( $(76,5 \pm 10,3)$  %); полірезистентні штами *Acinetobacter* найчастіше зустрічались в матеріалі із ротоглотки, ран, сечі –  $(75,0 \pm 12,5)$  %,  $(76,9 \pm 11,7)$  % та 100,0 % відповідно; відсоток полірезистентних штамів *P. aeruginosa* коливався від  $(21,1 \pm 9,4)$  % (ротоглотка) до  $(53,8 \pm 6,9)$  % (трахеальний аспірат), *K. pneumoniae* – від  $(33,3 \pm 9,1)$  % (сеча) до  $(53,3 \pm 9,1)$  % (рани). Лише із ротоглотки було висіяно полірезистентні культури *E. coli* ( $(14,3 \pm 13,2)$  %), з іншого біоматеріалу штами мали чутливість до досліджуваних антибіотиків.

Найвища частка ізолятів *S. aureus*, які були резистентними до досліджуваних антибіотиків, виділена з трахеального аспірату –  $(33,3 \pm 15,7)$  %. У порівнянні з частотою зустрічання грамнегативних бактерій, це у 1,7 разів менше.

Ефективність антибіотиків (еритроміцин, лінезолід, азитроміцин, цефалоспорини, карбапенеми, фторхінолони), які лікарі призначали для лікування протягом останніх років суттєво знижується.

Клінічні штами, виділені у пульмонологічному відділенні, є чутливішими до дії антибактеріальних препаратів у порівнянні із ізолятами, отриманими у ВАІТ.

Адгезивна активність клінічних штамів, висіяних від хворих пульмонологічного відділення була нижчою, ніж у культур, виділених від хворих у ВАІТ.

Клінічні штами, висіяні від хворих пульмонологічного відділення, були більш чутливими до антибіотиків, на відміну, культур ізольованих у ВАІТ, які були полірезистентними й більш адгезивно активними.

Між адгезивною активністю бактерій та стійкістю їх до антибіотиків існує прямий кореляційний зв'язок.

Результати досліджень, представлені у розділі 4, знайшли відображення у наступних публікаціях:

1. Моніторинг чутливості до антибіотиків мікроорганізмів, виділених від хворих у Тернопільській університетській лікарні в 2012 році / Н.І. Красій, С.І. Климнюк, О.В. Олійник, О.В. Покришко // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 3 (63). – С. 25–28.

2. Красій Н.І. Аналіз антибіотикорезистентності у хворих, яких лікували у Тернопільській університетській лікарні / О.В. Олійник, Н.І. Красій // Клінічна хірургія. – 2013. – № 10 (849). – С. 52 – 55.

3. Климнюк С.І. Спектр бактерій, виділених від хворих Тернопільської університетської лікарні, та їх адгезивні властивості / С.І. Климнюк, Н.І. Красій, О.В. Покришко, М.С. Творко // Інфекційні хвороби. – 2016. – № 3 (85). – С. 67–73.

4. Krasij N. Monitoring of antibiotic susceptibilty of microbes isolated from the patients of Ternopil University Hospital in 2012 year / N. Krasij, S. Klymnuk, A. Oliynik, O. Pokryshko // Czlowiek I Zdrowie. – 2013. – № 4. – P. 26 – 29.

5. Treatment results evaluation in patients with severe sepsis, caused by severe traumatic brain injury at intensive care unit of Ternopil University Hospital / A.M. Oliynik, B.O. Pereviznyk, A. Slifirczyk, O.V. Yemiashev, N.I. Krasiy // Health Problems of Civilization. – 2016. – № 1 (10). – P. 5 – 9.

6. Поширення збудників та формування антибіотикорезистентності у ВАІТ / О.В. Небельська, С.В. Кучеренко, Н.І. Красій, М.О. Храпак // Галицькі анестезіологічні читання: «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»: науково-практична конференція з міжнародною участю, 19–20 травня 2011 р., матеріали конф. – Тернопіль, 2012. – С. 84 – 87.

7. Савчук М. Адгезивність клінічних штамів антибіотикорезистентних організмів / М. Савчук, Н. Красій // XV Міжнародний медичний конгрес студентів

та молодих вчених : всеукраїнська науково-практична конференція, 27–29 квітня 2011 р., матеріали конф. – Тернопіль, 2011. – С. 403.

8. Красій Н.І. Антибіотикочутливість бактерій, ізольованих із клінічного матеріалу / Н.І. Красій // Довкілля і здоров'я : науково-практична конференція, 25–26 квітня 2013 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2013. – С. 92.

9. Красій Н.І. Антибіотикочутливість умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених у відділенні інтенсивної терапії Тернопільської університетської лікарні / Н.І. Красій, О.В. Покришко, С.І. Климнюк // Фармацевтична мікробіологія і клінічна лабораторна діагностика : міжнародна науково практична конференція, 27-28 листопада 2014 р. : матеріали конф. – Харків, 2014. – С. 14–15.

10. Аналіз чутливості до антибіотиків неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів, виділених у відділенні інтенсивної терапії тернопільської університетської лікарні у 2014 році / Красій Н.І., Покришко О.В., Климнюк С.І., Ткачук Н.І. // Матеріали підсумкової науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», 17 червня 2015 р., Тернопіль. – С. 234–235.

11. Красій Н. І., Аналіз резистентності клінічних штамів *Klebsiella pneumoniae*, виділених у 2012-2015 рр. у ВАІТ Тернопільської університетської лікарні / Красій Н.І., Покришко О.В., Климнюк С.І. // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: підсумкова LIX науково-практична конференція, 15 червня 2016 р.: зб. матеріалів конф., Тернопіль. – С. 113.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги – одна з найважливіших складових загальної проблеми забезпечення якості медичної допомоги та творення безпечного середовища медичної установи [3, 5, 122]. Актуальність їх визначається глобальним характером розповсюдження та вкрай негативними наслідками для здоров'я хворих і в цілому для економіки держави, особливо тому, що вони викликаються антибіотикорезистентними штамми [141].

Сьогодні ППМД є практично в усіх країнах світу і становлять серйозну проблему для закладів охорони здоров'я. Вони, як правило, приєднуються до основного захворювання, подовжують терміни лікування, суттєво обтяжуючи його перебіг, завдаючи неабияких економічних втрат. За статистичними даними експертів ВООЗ ППМД в розвинутих країнах виникають у 5-15 % пацієнтів, а у відділеннях інтенсивної терапії – понад 25 % хворих. У країнах, які розвиваються, цей показник може деколи перевищувати навіть 40 % [4, 135, 142].

Незважаючи на розробку численних заходів профілактики ППМД, насамперед, застосування найновіших антибіотиків різних поколінь, говорити про перемогу над цими інфекціями ще зарано, а летальність при них залишається достатньо високою, досягаючи часом 30-40 %. Так, Шамаевой С.Х. і співавт. в 2010 р. [12] було відмічено що за даними Спеціалізованого центру екстреної медичної допомоги (Якутськ) запально-деструктивна патологія органів черевної порожнини в 35,4 % випадків ускладнюється інтраабдомінальною внутрішньолікарняною інфекцією.

Багаторічні спостереження засвідчують, що тенденції до зниження частоти ППМД немає. Навпаки, ситуація стає критичною. Адже, протягом останнього десятиріччя в усьому світі ППМД все більш поширюються, і вони викликаються збудниками, стійкими, в першу чергу, до антибіотиків, а часто й до антисептиків і дезінфектантів [1, 10, 18, 31].

Інфекція, пов'язана з наданням медичної допомоги, насамперед обумовлена активністю тієї мікрофлори, яка, по-перше, є убіквітарною і, по-друге, якій

притаманна виражена тенденція до поширення [20, 22]. Серед причин, які пояснюють таку агресивність бактерій можна зазначити насамперед значну природну й набуту стійкість госпітальних штамів до ушкодження фізичними та хімічними чинниками навколишнього середовища, невибагливість у процесі росту і розмноження, тісну спорідненість з нормальною мікрофлорою, високу контагіозність, підвищену вірулентність і легке набуття резистентності до антибіотиків та антисептиків [25, 31, 63, 65, 27, 70].

Як відмічає багато дослідників, у різних країнах за останні 20-30 років суттєво збільшилася частка ентеробактерій в розвитку патології людини: все частіше опортуністичні інфекції у пацієнтів з імунодефіцитами спричиняються представниками саме цієї родини. При різних станах, які супроводжуються послабленням резистентності макроорганізму, ентеробактерії здатні проникати в тканини і тканинні рідини організму, складаючи до 80 % клінічних ізолятів з усіх грамнегативних бактерій і викликаючи до 50 % всіх випадків бактеріємії, близько 70 % гастроентеритів і понад 70 % інфекцій сечовивідних шляхів [33]. Домінування ентеробактерій ми відмітили і в своїх дослідженнях видового складу мікроорганізмів, які виділялись від хворих ВАІТ [254, 260, 261, 262, 264, 267, 269, 270]. Так, ентеробактерії виявлялись в різних біоматеріалах хворих частіше, ніж в половині випадків ((59,7±2,2) %), а найбільший показник виявлення цих мікроорганізмів спостерігався в сечі ((72,9±3,8) %). Тому без сумніву, аналіз наявності етіологічних чинників у кожній конкретній медичній установі є необхідним компонентом поточної роботи будь-якої мікробіологічної лабораторії, який є беззаперечним компонентом планування емпіричної терапії в лікувальному закладі. [34, 28, 35].

Деякі дослідники [5, 38, 41, 43, 46, 63, 71, 128], вважають, що у ВАІТ мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* становлять 30,5 %, а неферментуючі грамнегативні бактерії – 17 %, але в 2009 році Vincent J.L. et al. [149], було узагальнено результати міжнародного спостереження за ППМД у відділеннях інтенсивної терапії. Показано, що 51 % хворих є інфікованими. До 60 % культур, виділених від них, були грамнегативними бактеріями. Подібні тенденції

зафіксовані Савельєвим та ін. (2005) [13]. З досліджених 246 штамів збудників ППМД грамнегативна мікрофлора складала 61 % всіх ізолятів, грампозитивна – 37 %, а 2 % припадало на *Candida spp.* Найчастіше вилучали *S. aureus* (20,3 %). Провідна роль у виникненні ППМД серед півтисячі обстежених хворих відділенні реанімації та інтенсивної терапії однієї з найбільших лікарень Кузбаського регіону належала *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* і представникам родини *Enterobacteriaceae*. Останнім – понад 2/3 випадків [52].

Прослідковуючи динаміку змін спектру ізольованих із ранового вмісту мікроорганізмів протягом 2012-2015 рр., ми спостерігали майже двократне збільшення частоти виділення *Acinetobacter spp.* у 2015 р. порівняно з 2012 р. (відповідно  $(13,9 \pm 5,3)$  % і  $(7,7 \pm 7,4)$  %), більш, ніж втричі – *Klebsiella pneumoniae* (з  $(15,3 \pm 10,0)$  % в 2012 році до  $(41,9 \pm 7,5)$  % – в 2015). Ці мікроорганізми останнім часом стали основним етіологічним чинником гнійних ускладнень післяопераційних ран [254, 260, 262, 264]. Частота виявлення синьогнійної палички та золотистого стафілококу за період 2012-2015 рр. скоротилась з  $(23,1 \pm 11,7)$  % до  $(11,7 \pm 4,9)$  % і  $(9,3 \pm 4,4)$  % відповідно. Відмічено незначну тенденцію до зниження рівня виявлення із ранового вмісту штамів *Enterobacter*, епідермального та сапрофітного стафілококів [254, 257, 262, 264].

Відділення анестезіології та інтенсивної терапії слід розглядати як епіцентри виникнення ППМД через наявність специфічного профілю, високовірулентних популяцій мікроорганізмів, які призводять до порушення механізмів захисту хворого та використання різноманітних малоінвазивних процедур [147, 149, 150]. Загальне використання антибіотиків у десятки разів більше саме в палатах інтенсивної терапії, порівняно із загальними палатами лікарняних закладів.

*P. aeruginosa*, як збудник ППМД створює чи не одну з основних проблем при виборі тактики антибіотикотерапії в хірургічних стаціонарах. Це пов'язано не тільки із стійкістю цих бактерій до антибактеріальних препаратів, але й особливостями патогенезу таких захворювань. Зокрема, тяжкі септичні стани, спричинені псевдомонадами, частіше розвиваються на тлі супутньої поліорганної патології. Саме тому лікування інфекцій, викликаних *P. aeruginosa*, завжди



заставляє задумуватися над можливістю його вкрай недостатньої ефективності [160, 161].

В процесі наших досліджень було виявлено, що *Pseudomonas aeruginosa* найчастіше колонізувала нижні відділи дихальних шляхів [260, 264, 266] і виявлялась в трахеальному аспіраті хворих ВАІТ частіше ((28,7±3,4) %), ніж в інших біоматеріалах (в ротоглотці – (11,9±2,6) %, в сечі – (15,3±3,9) %, в рані – (14,9±3,7) %). Відносно антибіотикочутливості, виділених штамів *P. aeruginosa* то в попередні роки (2012, 2013, 2014) фторхінолони (ципрофлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин) були ефективними на рівні 0,0 – (22,2±14,0) %, а в 2015 році фторхінолони втратили свою ефективність відносно всіх виділених ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*. Також відмічено зниження чутливості до цефтазидиму – в 3 рази (з (16,7±7,6) % до (6,7±6,5) %), меропенему – в 4 рази (з (21,4±11,0) % до (5,9±5,7) %), цефепіму – на 30 % (з (15,0±8,0) % до (10,0±6,7) %), ципрофлоксацину – з (14,3±9,4) % до 0,0 %. Іміпенем, навпаки, зберігає чутливість до *P. aeruginosa* на рівні (31,8±9,9) % в 2015 році. Подібну високу антипсевдомонадну активність іміпенему зафіксовано у ВАІТ м. Мінська (69,9 % чутливих збудників, і 19,1 % резистентних). Стійкість до фторхінолонів (ципрофлоксацину і офлоксацину) є реальною проблемою при лікуванні ІПМД. Найшвидше вона формується саме у штамів синьогнійної палички [62, 63]. За даними 13-річних досліджень Croughs P.D. et al. (2013) [167] такі тенденції відмічено в Нідерландах: а саме – швидке зростання резистентності *P. aeruginosa* до цефтазидиму – 6,5 разів, іміпенему – у 3 рази, меропенему – в 2 рази, цефепіму – на 33 % і до ципрофлоксацину – у 2,3 рази. Майже 50 % штамів синьогнійної палички, виділеної в 2009 р. набули резистентності і до меропенему, і до сульперазону.

Колонізація шкірних покривів і слизових оболонок *Pseudomonas aeruginosa* спостерігається більш, ніж у 50 % пацієнтів, які отримують препарати широкого спектру дії [64]. Саме в такій кількості нами виявлено полірезистентних штамів *P. aeruginosa* в мазках з раневих поверхонь. Очевидно, що ці пацієнти отримували

антибактеріальну терапію широкого спектру дії, що і призвело до формування полірезистентності виділених клінічних штамів *P. aeruginosa*.

Необхідно відмітити також значне поширення ацінетобактеру, який все частіше вражає хворих ВАІТ. За даними Pradhan N.P. et al. (2014) [162] найчастіше з дихальних шляхів хворих відділення реанімації виділялися *Acinetobacter spp.* – до 40 %, а 21 % з них були полірезистентними. За нашими даними [254,260] можна відмітити щорічне зростання частоти виявлення *Acinetobacter spp.* з трахеального аспірату – з 0,0 % в 2012 році до  $(22,0 \pm 5,4)$  % в 2015 році, понад половини ізолятів *Acinetobacter* ( $53,8 \pm 6,9$  %) були полірезистентними. Але у верхніх відділах дихальних шляхів, зокрема в ротоглотці, *Acinetobacter spp.* виділявся не так часто, як з трахеального аспірату, і зустрічався вдвічі рідше ( $(7,6 \pm 2,1)$  % – виділяли з ротоглотки протягом 2012-2015 років,  $(14,4 \pm 2,6)$  % – з трахеального аспірату). У той же час цей мікроорганізм став частіше виділятися із ран (з  $(7,7 \pm 7,4)$  % в 2012 році до  $(13,9 \pm 5,3)$  % – в 2015),  $(76,9 \pm 11,7)$  % з яких виявились полірезистентними. Найменше *Acinetobacter spp.* колонізував сечостатеву систему і виділявся з сечі хворих протягом 4 досліджуваних років в  $(4,1 \pm 4,0)$ - $(6,1 \pm 4,2)$  % випадків.

Відмічене суттєве зростання стійкості до антибіотиків *Acinetobacter spp.* створює суттєві проблеми лікування пацієнтів у ВАІТ [173]. За даними Shakibaie M.R. (2012) [174] понад 70 % виділених штамів були резистентні до імпіпенему, а 66 % – до ципрофлоксацину. Майже всі ізоляти були резистентні до піперациліну, а 93,3 %, 53,3 % і 93,3 % з них були стійкі до комбінації піперацилін/тазобактам, амікацину і цефепіму відповідно.

Подібна загрозна тенденція спостерігалась і в наших дослідженнях [258, 259, 263]. До імпіпенему виявились резистентними  $(70,0 \pm 7,8)$  % штамів *Acinetobacter*, до амікацину –  $(73,3 \pm 11,4)$  %, до ципрофлоксацину та цефепіму всі штами були нечутливими. Але піперациліну/ тазобактам був відносно інших антибіотиків ефективнішим ( $(36,4 \pm 14,1)$  % виділених ізолятів *Acinetobacter* зберігали чутливість до цього препарату).

Проведені дослідження показали, що домінуючим мікроорганізмом у ВАІТ була *Klebsiella pneumoniae*, яка з кожним роком все частіше колонізує ослаблений

організм хворих, які поступають у ВАІТ [255, 256, 263, 268]. Так, у трахеальному аспіраті клебсієлла в період з 2012 по 2015 рр. виявлялась частіше в 1,5 рази (з  $(26,8 \pm 8,7) \%$  до  $(39,0 \pm 6,3) \%$ ), у ротоглотці – в 1,5 рази (з  $(37,5 \pm 8,6) \%$  до  $(56,3 \pm 8,8) \%$ ), у сечі – в 2,5 рази (з  $(16,7 \pm 7,6) \%$  до  $(39,4 \pm 8,5) \%$ ), в рані – майже в 3 рази (з  $(15,3 \pm 10,0) \%$  до  $(41,9 \pm 7,5) \%$ ). Кількість полірезистентних штамів клебсієлли коливалась в межах  $(46,2 \pm 5,6) \%$  –  $(53,3 \pm 9,1) \%$ , а в сечі –  $(33,3 \pm 9,1) \%$ . Наші дані підтверджують спостереження Alvarez-Lerma F. et al. (2006) [221] у відділенні нейрореанімації, де *K. pneumoniae* являлась основним етіологічним чинником пневмонії, причому число резистентних штамів до антибіотиків протягом останніх років там збільшилося в 3,5 рази.

Впродовж років наших досліджень значно зросла кількість резистентних штамів клебсієл до гентаміцину ( $(87,5 \pm 11,7) - (92,1 \pm 4,4) \%$ ), ципрофлоксацину ( $(94,1 \pm 5,7) \%$ ), левофлоксацину ( $(96,7 \pm 2,3) \%$ ) [255, 256, 258, 263, 268] в порівнянні з даними [77] за 2002-2004 роки, де число резистентних штамів становило відповідно  $(75,2 \%)$ ,  $(38,1 \%)$  і  $(28,3 \%)$ .

Едельштейн М.В. і Страчунський Л.С. в 2005 році [75] вказували на те, що імipенем та меропенем в рівній мірі зберігають активність проти ентеробактерій, які продукують БЛРС. Вже тоді неодноразово наголошувалось на те, що масове емпіричне призначення карбапенемів сприяє селекції полірезистентних штамів грамнегативних бактерій, тому їх слід застосовувати суворо за показаннями. Саме масове призначення карбапенемів в останні роки в умовах відділення інтенсивної терапії призвели до високого рівня резистентності клінічних штамів.

Проведені нами дослідження продемонстрували, що в 2015 році до меропенему було резистентних  $(90,5 \pm 3,4) \%$  клебсієл,  $(66,7 \pm 15,7) \%$  кишкових паличок,  $(79,0 \pm 9,3) \%$  ентеробактерів. До імipенему виявились стійкими  $(84,7 \pm 4,2) \%$  клебсієл,  $(33,4 \pm 15,7) \%$  кишкових паличок,  $(84,2 \pm 8,4) \%$  ентеробактерів [256]. Як бачимо, карбапенеми стрімко втрачають свою ефективність і не можуть вже використовуватись в емпіричній терапії для лікування хворих ВАІТ. Проте слід зазначити, що  $(66,6 \pm 15,7) \%$  *E. coli* зберегли свою чутливість до імipенему (2015 р.).

Як встановлено нашими спостереженнями, частка стафілококів, як етіологічних чинників інфекційних ускладнень у відділенні реанімації за 2012-2015 рр. сягає до  $(10,6 \pm 1,4)$  % [254, 264]. Значне місце серед них посідає *S. aureus*, який з трахеального аспірату виділяли в  $(5,0 \pm 1,6)$  % випадків, з ротоглотки – в  $(10,7 \pm 2,4)$  %, з ранового вмісту – в  $(10,6 \pm 3,2)$  % та з сечі хворих ВАІТ – в  $(2,4 \pm 1,7)$  %. Дослідження, проведені в багатьох країнах, свідчать, що інфекції, викликані *S. aureus*, є серйозною проблемою для світової системи охорони здоров'я [142, 180, 191, 197]. Це підтверджується також даними National Nosocomial Infections Surveillance (2001) [232]. У США стафілококи суттєво впливають на захворюваність і смертність хворих [152, 192]. Результати наших спостережень за частотою виділення золотистих стафілококів майже відповідають даним Національного комітету системи з контролю нозокоміальних інфекцій у США, де *S. aureus* є відповідальним за 12 % всіх нозокоміальних інфекцій, 19 % післяопераційних ранових інфекцій, 20 % нозокоміальних пневмоній, в тому числі пов'язаних із штучною вентиляцією легень. Дослідники припускають, що більшість штамів *S. aureus* продукує β-лактамази (понад 90 %), отже при виділенні *S. aureus* з клінічного матеріалу безумовно слід вважати, що він стійкий до бензилпеніциліну і незахищених напівсинтетичних пеніцилінів [17].

Проте в наших дослідженнях резистентність стафілококів до оксациліну, який є маркером наявності пеніцилінзв'язуючого білка (ПЗБ2а) в 2012 році становила  $(12,5 \pm 10,0)$  %, та з кожним роком вона зростала і станом на 2015 рік вже становила  $(42,9 \pm 14,9)$  %. Різними дослідниками було доведено достатньо високу чутливість стафілококів до лінезоліду, що дозволяє використовувати його в клініці досить [199, 200, 201, 202, 204]. Протягом 2012-2014 рр. нами не було виявлено жодного клінічного штаму *S. aureus*, який би був резистентним до лінезоліду, але в 2015 році вже  $(27,3 \pm 9,5)$  % золотистих стафілококів [255, 257, 259, 263, 272], виділених від хворих ВАІТ, проявили резистентність і до цього антибактеріального препарату.

Слід відмітити, що серед фторхінолонів моксифлоксацин вважається найактивнішим по відношенню до стафілококів. Так проведені нами

спостереження продемонстрували, що найефективнішим препаратом був левофлоксацин, до якого були чутливими до  $(80 \pm 8,5)$  %, виділених штамів золотистих стафілококів, а моксифлоксацин та ципрофлоксацин були ефективними у  $(66,7 \pm 10,0)$  % випадків. Необхідно зазначити, що в 2012 році *S. aureus* був чутливим до всіх фторхінолонів у всіх випадках.

Що стосується чутливості стафілококів до рифампіцину, то в 2014 році ми спостерігали резистентними  $(20,0 \pm 12,1)$  % клінічних ізолятів, а в 2015 році їхня частка зростає до  $(38,5 \pm 10,4)$  % [263]. Подібна тенденція простежується і дослідженнях Козлова Р.С., (2010 р.) [67]. Якщо на початку 2000 року рифампіцин був активний щодо 96 % нозокоміальних штамів *S. aureus*, то в 2010 році 20,3 % виділених мікроорганізмів стали резистентними до цього препарату.

Багаторічний досвід підтверджує, що призначити раціональну антибактеріальну терапію неможливо без визначення етіологічного агента та антибіотикочутливості основних патогенів ППМД. Враховуючи це, не викликає заперечення доцільність знання конкретної епідеміологічної ситуації як у стаціонарі, такі відділі реанімації та інтенсивної терапії [72]. Саме дані про етіологію, рівні природної та набутої стійкості збудників у конкретному стаціонарі допомагає раціонально спланувати й організувати етіологічну та емпіричну антимікробну терапію.

Дані про поширеність нозокоміальної пневмонії в стаціонарах нашої країни обмежені. При нозокоміальній пневмонії роль грамнегативних бактерій також надзвичайно актуальна. Найчастіше – це ентеробактерії та неферментуючі бактерії (*P. aeruginosa*) [6, 44, 72, 111]. Більшість випадків неефективного лікування нозокоміальної пневмонії пов'язують з наявністю полірезистентних збудників: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* і метицилінрезистентних штамів *S. aureus* [143, 154, 229].

Нами були одержані подібні результати. В трахеальному аспіраті хворих, які перебували на ШВЛ не менше трьох діб майже в третини випадків  $((28,7 \pm 3,4)$  %) виділяли *P. aeruginosa*, половина  $((53,8 \pm 6,9)$  %) були полірезистентними [255, 257, 258, 259]. Така ж частка полірезистентних штамів була виявлена і серед

*Acinetobacter spp.*, який з кожним роком все частіше заселяє нижні відділи дихальних шляхів хворих відділення реанімації. *Klebsiella spp.* була причиною нозокоміальної пневмонії у хворих на ШВЛ у  $(40,9 \pm 3,7)$  % випадків і виділялась з трахеального аспірату. Половина цих ізолятів була полірезистентною  $((51,4 \pm 5,8)$  %). Деякі автори подають значно нижчий показник вище вказаних мікроорганізмів. Так, Подсвирова И.А. и др. (2012), зазначають, що найчастішими збудниками ІПМД є *Klebsiella spp.* (17,2 %), *Pseudomonas spp.* (10,9 %), *S. aureus* (11,7 %). Відмінності етіологічної структури шпитальних інфекцій в стаціонарах відомі досить давно. Серед всіх збудників нозокоміальної пневмонії у хворих, які знаходяться на ШВЛ, необхідно виділяти тих, які найчастіше зустрічаються у даному закладі охорони здоров'я, або насамперед в конкретному відділенні, так як їх спектр, зазвичай, буває достатньо постійним.

Автори відмічають більший рівень стійкості ізолятів у відділеннях інтенсивної терапії порівняно з іншими відділеннями [195, 231].

Це підтверджуються і в наших дослідженнях, в яких порівнювали антибіотикочутливість клінічних штамів ізолюваних у відділенні реанімації та пульмонологічному відділенні. В останньому – всі штами ацінетобактера були чутливими до цефтазидиму, меропенему, гатифлоксацину. А у відділенні інтенсивної терапії [257, 258, 259] чутливість ацінетобактера до цих антибіотиків коливалась в межах  $0,0-(33,3 \pm 9,4)$  %. *P. aeruginosa*, виділена від хворих пульмонологічного відділення була чутлива до більшості досліджуваних антибіотиків (окрім цефепіму та іміпенему), а у відділенні реанімації чутливість *P. aeruginosa* до цих же препаратів не перевищувала  $(54,5 \pm 8,9)$  %. Таке ж переважання антибіотикорезистентних штамів у ВАІТ в порівнянні з пульмонологічним відділенням спостерігали і серед ентеробактерій та золотистих стафілококів.

Деякі автори переконані, що саме інтенсивне використання препаратів широкого спектру дії, цефалоспоринів третього покоління, іміпенему, внутрішньовенних фторхінолонів сприяє появі та поширенню резистентності до АМП серед нозокоміальних збудників [42, 44, 158]. Недоцільність призначення цих

антибіотиків підтвердили і наші дослідження [256, 268, 272]. Лише біля 15 % грамнегативних мікроорганізмів, виділених у ВАІТ, зберігали свою чутливість до цефалоспоринів, винятком виявились цефоперазон та цефтазидим, до яких  $(50,0 \pm 20,4)$  % штамів *Enterobacter spp.* були чутливими.

Особливе занепокоєння клініцисти мають щодо неефективності карбапенемів в останні роки. [172, 175, 169, 186].

Відносно неферментуючих грамнегативних бактерій (*Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*) карбапенеми проявляли вкрай низьку активність:  $(4,5 \pm 4,4)$ - $(31,8 \pm 9,9)$  % [255, 263]. Слід відмітити, що іміпенем був ефективнішим за меропенем  $(20,0 \pm 10,3)$ - $(31,8 \pm 9,9)$  % чутливих штамів до іміпенему в 2015 р та  $(4,5 \pm 4,4)$ - $(5,9 \pm 5,7)$  % – до меропенему).

За даними моніторингу програми антимікробної резистентності Trends (SMART) у Сполучених Штатах найактивнішими антибіотиками щодо мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* у відділеннях інтенсивної терапії були амікацин, ертапенем і іміпенем-циластатин, у той час як найнижчу активність мав ампіцилін-сульбактам. Проте амікацин був єдиним препаратом з високою активністю проти *P. aeruginosa*. Амікацин, цефтазидим, цефтріаксон, ципрофлоксацин, левофлоксацин та іміпенем-циластатин проявляли низьку ефективність щодо ентеробактерій у хворих ВАІТ, а цефепім і цефтазидим – щодо *P. aeruginosa* [231].

Неефективними по відношенню до неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів та ентеробактерій виявились ампіцилін-сульбактам та амоксицилін/ клавуланат [255, 256]. Винятком була *E. coli*, половина ізолятів якої була чутливою до амоксициліну / клавуланату протягом досліджуваних років.

Амікацин залишається одним з найефективніших антибіотиків сьогодення, хоча вкрай рідко використовується на практиці через свою нефротоксичну побічну дію [255]. Щодо *Acinetobacter spp.* та *P. aeruginosa* амікацин був ефективним в 26,7 % і 42,1 % відповідно. Більше половини (60,3 %) клінічних ізолятів *Klebsiella spp.* були чутливими до цього антибіотика, і майже на цьому ж рівні була чутлива і *E. coli*. Слід відмітити, цефепім та цефтазидим, як вказують

вищезгадувані автори [231], і в наших дослідженнях не довели свою ефективність відносно виділених мікроорганізмів у відділенні реанімації. Так, за останні два роки всі штами *Acinetobacter spp.* були резистентними до цефепіму і цефтазидиму [255], а *P. aeruginosa* виявилась чутливою до них всього в  $(6,7 \pm 6,5)$ - $(10,0 \pm 6,7)$  % випадках. На такому ж рівні зберігалась чутливість *Klebsiella spp.*, *E. coli* була в  $(22,2 \pm 13,8)$  % випадків чутливою до цефепіму, але резистентною до цефтазидиму.

Таким чином, багаторічний досвід подолання ІПМД свідчить, що антибактеріальна терапія пацієнтів, які перебувають на лікуванні в відділенні інтенсивної терапії, являє собою складну проблему. Це пов'язано з тим, що від адекватності вибору антибіотиків при інфекціях в ВАІТ нерідко залежить життя пацієнта. Невірний вибір антибактеріального препарату значно погіршує ефективність лікування і є найбільш значущим незалежним чинником ризику летального результату у цих пацієнтів.

Як правило, госпітальні ізоляти мікроорганізмів володіють багатьма факторами вірулентності. Адгезія мікроорганізмів – один із найзначущих факторів їх вірулентності, який визначає перший етап колонізації організму [95, 96, 97] та їх подальше розмноження в певних біотопах [98, 99]. Не спроможні до адгезії бактерії елімінуються з організму людини механізмами природного захисту [100, 101].

При дослідженні адгезивних властивостей представників умовно-патогенної мікрофлори, виділених в умовах стаціонару, нами було встановлено, що всі вилучені з трахеального аспірату, ротоглотки, сечі та ранового матеріалу штами володіли адгезивними властивостями. Причому серед них не виявлено неадгезивних та низькоадгезивних бактерій, що свідчить про їх достатньо високий колонізаційний потенціал. Найвищий показник адгезії бактеріальних клітин до еритроцитів був притаманним для грампозитивних коків, зокрема, у *S. aureus* СПА сягав  $(4,9 \pm 2,2)$ , а у *S. epidermidis*  $(3,2 \pm 1,5)$  [260]. У той час за даними Воропаєвої Е. А. [103], коагулазонегативні стафілококи, зокрема *S. epidermidis*, мали високу адгезивну активність в порівнянні зі середньою адгезивністю *S. aureus*. Як бачимо, наші дані не узгоджуються з дослідженнями попередніх років, де вказується на більшу здатність до адгезії саме епідермального стафілококу в



порівнянні зі золотистим стафілококом. Цей факт може свідчити про наявність багатьох чинників, які впливають на процес адгезії та можуть змінювати її: ступінь вірулентності мікроорганізмів, умови культивування, фази росту культури тощо [102].

Середній показник адгезії у штамів *Acinetobacter baumannii* та *K. pneumoniae* сягав ( $2,9 \pm 1,2$ ), більшість досліджуваних штамів *Pseudomonas spp.* (63,0 %) проявляли середню адгезивну активність, СПА склав ( $2,7 \pm 1,0$ ) [260].

Численними дослідженнями встановлено, що адгезивні властивості мікроорганізмів змінюються внаслідок впливу на них антибіотиків [99, 100, 103]. У літературі є дані, що антибактеріальні препарати в субінгібуючих концентраціях можуть змінювати молекулярну архітектуру зовнішньої поверхні бактерій та деякі функції бактерій, наприклад, здатність прилипати до поверхні клітин макроорганізму, рухливість, чутливість до механізмів імунного захисту макроорганізму, поверхневу енергію бактерій, тим самим впливаючи на їх вірулентність [107]. Доведено, що низькі концентрації антибіотиків ефективно знижують здатність патогенів до адгезії та колонізації [218]. Можливо саме тому досліджувані нами клінічні ізоляти грамнегативних мікроорганізмів проявляли середню здатність до адгезії, адже відбирались у хворих, які отримували потужну і не завжди адекватну антибіотикотерапію.

Проведені дослідження довели наявність прямого кореляційного зв'язку між СПА та резистентністю виділених клінічних штамів бактерій до антибіотиків [260, 271]. Коефіцієнт кореляції становив від 0,5 (для *K. pneumoniae*) до 0,8 (для *S. aureus*). Необхідно зазначити, що наші експерименти підтвердили спостереження Порт Е.В. [108] щодо кореляції зміни ступеня адгезивності штамів синьогнійної палички із резистентністю до антибактеріальних препаратів. Співставлення адгезивного потенціалу клінічних штамів, отриманих від хворих пульмонологічного відділення продемонструвало, що їх адгезивна активність була нижчою, ніж у культур, виділених від хворих у ВАІТ (СПА 1,6 – 1,9 і СПА 2,6 – 2,9 відповідно). Серед них зустрічалися й неадгезивні мікроорганізми. Бактерії,

виділені від хворих, що перебували на лікуванні в пульмонологічному відділенні, мали нижчу адгезивність та вищу чутливість до антибіотиків.

Проведений порівняльний аналіз спектру мікроорганізмів у різних видах клінічного матеріалу показав, що найчастіше зустрічалися штами мікроорганізмів, які належали родини *Enterobacteriaceae*, незалежно від місця забору зразків, зростає частота виділення *Acinetobacter spp.* Ефективність антибіотиків (еритроміцин, лінезолід, азитроміцин, цефалоспорини, карбапенеми, фторхінолони), які лікарі призначали для лікування протягом останніх років інтенсивно знижується. Тому вкрай важливий регулярний моніторинг циркулюючих госпітальних штамів і виявлення їх стійкості до антибіотиків, що дозволить прогнозувати подальшу епідеміологічну ситуацію в окремому відділенні і в цілому в стаціонарі.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності методів боротьби та профілактики інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, у відділенні інтенсивної терапії. На основі даних досліджень видового складу та профілів антибіотикочутливості умовнопатогенних мікроорганізмів хворих ВАІТ Тернопільської університетської лікарні, які перебували на ШВЛ, запропоновані підходи до раціональної антибактеріальної терапії хворих відділення інтенсивної терапії.

1. Визначено особливості колонізації умовнопатогенними мікроорганізмами слизових оболонок респіраторного тракту у хворих ВАІТ, які перебували на ШВЛ в Тернопільській університетській лікарні. Незалежно від місця забору зразків, найчастіше ідентифікували штами мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*. Дані мікроорганізми найчастіше виявляють в зразках із сечі –  $(72,9 \pm 3,8) \%$ , рідше – в рановому вмісті  $(49,0 \pm 5,2) \%$ . Із ротоглоткових змивів ентеробактерії висівають в 1,3 рази частіше, ніж з трахеального аспірату – відповідно  $(67,9 \pm 3,7) \%$  і  $(51,9 \pm 3,7) \%$ . Неферментуючі грамнегативні бактерії найчастіше представлені в трахеальному аспіраті –  $(43,1 \pm 3,7) \%$  зразків, вдвічі рідше – в сечі  $(21,1 \pm 4,4) \%$ , найрідше – в змивах із ротоглотки  $((19,5 \pm 3,1) \%)$ . Грампозитивні коки найчастіше колонізують рановий вміст  $((22,3 \pm 4,3) \%)$ . Майже удвічі рідше вони представлені в змивах із ротоглотки –  $(12,6 \pm 2,6) \%$ ; у трахеальному аспіраті та сечі  $(5,0 \pm 1,6) - (6,0 \pm 2,6) \%$ . Враховуючи, що ці мікроорганізми представляють нормобіоту людини в багатьох біотопах, набуття ними за несприятливих умов ознак патогенності та стійкості до антибіотиків робить їх небезпечним етіологічним чинником бактеріальних ускладнень.

2. У хворих ВАІТ відбувається зміна домінуючих умовнопатогенних мікроорганізмів. Серед всіх виділених бактерій від хворих ВАІТ спостерігають зниження частоти виявлення домінуючих штамів *Enterobacter spp.* в трахеальному аспіраті (від  $(42,3 \pm 9,7) \%$  до  $0,0 \%$ ); зменшення кількості випадків виділення *P.*

*aeruginosa* з сечі (з  $(29,2 \pm 9,3)$  % до  $(9,1 \pm 5,4)$  %). Формування стійкого пулу госпітальних штамів дихальних шляхів відбувається за рахунок зростання частоти виявлення в трахеальному аспіраті *Acinetobacter spp.* (до  $(22,0 \pm 5,4)$  %); *K. pneumoniae* (з  $(26,8 \pm 8,7)$  % до  $(39,0 \pm 6,3)$  %, стійкої персистенції *P. aeruginosa*  $(23,3 \pm 8,3)$ – $(23,7 \pm 5,5)$  %); збільшення кількості випадків контамінації ротоглоткових змивів штамами *K. pneumoniae* (з  $(37,5 \pm 8,6)$  % до  $(56,3 \pm 8,8)$  %).

3. Для хворих з різним ступенем тяжкості характерні відмінності мікробного пейзажу верхніх дихальних шляхів. Мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* в значній кількості випадків заселяють верхні дихальні шляхи пацієнтів ВАІТ  $(59,7 \pm 2,2)$  %), пульмонологічного відділення  $(59,1 \pm 6,1)$  %). В обох відділеннях *K. pneumoniae* частіше домінують у хворих із зниженою опірністю. Неферментуючі грамнегативні бактерії *Acinetobacter spp.* і *P. aeruginosa*, у 2-3 рази частіше виділяють в хворих зі ШВЛ, що може свідчити про пряму залежність формування мікробного пейзажу збудників від ступеня тяжкості стану хворого. В пульмонологічному відділенні *S. aureus* виявляють з такою ж частотою, як і *K. pneumoniae* –  $(31,8 \pm 5,7)$  %, що важливо для вибору адекватної антибіотикотерапії.

4. Від хворих ВАІТ мікроорганізми з високим рівнем полірезистентності виділяють з усіх біологічних матеріалів: найчастіше – з трахеального аспірату  $(54,6 \pm 5,1)$  %), матеріалу із ран  $(53,4 \pm 8,0)$  %); найрідше – із сечі  $(36,3 \pm 8,9)$  %. Невтішною є динаміка формування резистентності мікроорганізмів до широковживаних антибіотиків (цефалоспорини, карбапенеми, фторхінолони). Висока резистентність клінічних штамів *Acinetobacter spp.*  $(100,0$  % –  $(81,2 \pm 9,8)$  %), *P. aeruginosa*  $(100,0$  % –  $(90,0 \pm 6,7)$  %), *K. pneumoniae*  $(96,7 \pm 2,3)$  % –  $(84,6 \pm 10,0)$  %), *Enterobacter spp.*  $(100,0$  % –  $(57,9 \pm 11,3)$  %) до цефалоспоринів III – IV покоління, фторхінолонів свідчить про низьку їх ефективність у хворих ВАІТ. Госпітальні штами *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* проявляють вищу стійкість до меропенему  $(95,5 \pm 4,4)$  % і  $(94,1 \pm 5,7)$  % відповідно, ніж до іміпенему  $(70,0 \pm 7,8)$  % і  $(63,7 \pm 10,2)$  % відповідно. Низька чутливість до антибактеріальних препаратів вибору притаманна клінічним ізолятам *P. aeruginosa* (піперацилін/тазобактам –

(45,0±11,1) %); *Klebsiella spp.* (амікацин – (60,3±5,5) %). Важливим в лікуванні хворих ВАІТ є відновлення антибіотикочутливості у клінічних штамів *K. pneumoniae* до препаратів, які рідко застосовують, а саме, піперацилін/тазобактаму (0,0 % чутливих штамів – у 2012 р., (25,0±5,4) % – у 2015 р.).

5. Залежність антибіотикочутливості та адгезивної здатності мікроорганізмів свідчить, що клінічні штами мікроорганізмів у хворих пульмологічного відділення мають кращу чутливість до антибіотиків та меншу адгезивну здатність, на відміну від культур, виділених від пацієнтів ВАІТ, які володіють полірезистентністю та вищою адгезивною активністю (СПА мікроорганізмів хворих пульмонологічного відділення – на рівні 1,6 – 5,4, СПА мікроорганізмів хворих ВАІТ – на рівні 2,6 – 4,9). Штами *S. aureus* отримані від хворих обох відділень, мають високі адгезивні властивості і практично не відрізняються між собою за СПА (4,9 – 5,4). Адгезивна активність клінічних штамів грамнегативних бактерій, які спричиняють інфекції в хворих пульмонологічного відділення, в 1,5-16 рази поступається адгезивній активності ізолятів у ВАІТ (СПА 1,6 – 1,9 і СПА 2,6 – 2,9) відповідно. Прямий кореляційний зв'язок між адгезивною активністю бактерій та стійкістю їх до антибіотиків свідчить про більшу ймовірність циркуляції резистентних штамів в макроорганізмі на відміну від антибіотикочутливих ізолятів.

6. На основі проведених досліджень, можна обґрунтовано надати наступні рекомендації щодо запобігання поширеності резистентних мікроорганізмів та раціонального вибору антибіотикотерапії хворих ВАІТ:

- проводити динамічний моніторинг антибіотикочутливості мікроорганізмів в межах кожного відділення лікарні для формування адекватної емпіричної антибіотикотерапії;

- розробити перелік антибіотиків для кожного відділення на основі даних аналізу міжнародної моніторингової програми WHO-NET про місцеві профілі резистентності. Необхідно переглядати даний перелік та змінювати в залежності до змін резистентності виділених мікроорганізмів – принцип «ротації антибіотиків»;

- враховуючи високий рівень антибіотикорезистентності клінічних штамів, максимально обмежити використання цефалоспоринів та карбапенемів в емпіричній терапії відділення реанімації. Призначення антибіотиків здійснювати згідно результатів мікробіологічних досліджень.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бусел В. А. Основні принципи профілактики внутрішньолікарняних інфекцій / Бусел В. А., В. Д. Малюга // Практика управління медичним закладом. – 2012. – № 3. – С. 28–36.
2. Брусина Е. Б. Госпитальный сальмонеллез, вызванный *Salmonella infantis* / Е. Б. Брусина, И. А. Демина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 1. – С. 21–23.
3. Брусина Е. Б. Общие закономерности эпидемического процесса внутрибольничных инфекций / Е. Б. Брусина, И. П. Рычагов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 9–11.
4. Леклерк Р. Внутрішньолікарняні інфекції: глобальна відповідь на глобальний виклик / Р. Леклерк // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ. 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. – С. 16.
5. Салманов А. Г. Антимікробна резистентність та інфекції, асоційовані з медичною допомогою в Україні : епідеміологічний звіт мультицентрового дослідження (2010–2014 рр.) / А. Г. Салманов ; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Всеукр. асоц. інфекц. контролю та антимікроб. резистентності. – Київ : Аграр Медіа Груп, 2015. – 399 с.
6. Салманов А. Г. Аналіз етіології та антибіотикорезистентності основних збудників внутрішньолікарняних інфекцій у відділеннях інтенсивної терапії м. Києва / А. Г. Салманов, Ю. І. Налапко // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 94–100.
7. Страчунский Л. С. Антимикробная резистентность как угроза национальной безопасности / Л. С. Страчунский // Поликлиника. – 2006. – № 3. – С. 54–57.

8. Володин Н. Н. Актуальность проблемы нозокомиальных инфекций в неонатологии / Н. Н. Володин, С. А. Касихина // Инфекционный контроль. – 2006. – № 2. – С. 5–10.
9. Ковалёва Е. П. Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций / Е. П. Ковалёва, Н. А. Семина, Л. А. Генчиков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 6. – С. 4–8.
10. Марієвський В. Ф. Проблема внутрішньолікарняних інфекцій та резистентності їх збудників до антимікробних препаратів / В. Ф. Марієвський, А. Г. Салманов // Внутрішньолікарняні інфекції та резистентність їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 29–30 вересня 2011. – Київ, 2011. – С. 3–5.
11. Павленко А. Л. Потенциал возбудителей особо опасных инфекций в развитии внутрибольничных заболеваний / А. Л. Павленко, Н. К. Шарсалон, А. Б. Хайтович // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ. 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. – С. 34–36
12. Микробиологический мониторинг патогенов внутрибольничной интраабдоминальной инфекции и их антибиотикорезистентности у экстренных хирургических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии / С. Х. Шамаева, А. Ю. Миронов, А. С. Матвеев [и др.] // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2010. – № 4. – С. 117–122.
13. Савельев В. С. Этиологическая и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении интенсивной терапии хирургического профиля / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, Т. В. Попов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – Т. 41, № 3. – С. 251.



14. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антибактериальная терапия: практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанд. – М. Литтерра, 2006. – 168 с. – (Практические руководства).
15. Голубкова А. А. Гнойно-септические инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургической клиники / А. А. Голубкова, Ю. А. Богусевич // Медицинский альманах. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 69–71.
16. Мархулия Х. М. Этиологическая характеристика нозокомиальных пневмоний у недоношенных детей и стратегия антибактериальной терапии : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия»/ Х. М. Мархулия. – Москва, 2005. – 138 с.
17. Яковлев С. В. Современные проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций: «горячие точки» резистентности / Яковлев С. В. // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можасєва. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 30–38.
18. Свита И. М. Питання обліку та реєстрації внутрішньолікарняних інфекцій / И. М. Свита, Н. С. Андрющенко // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ. 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. С. 25.
19. Бойко В. М. Чутливість госпітальних штамів мікроорганізмів до протимікробних засобів та їх вплив на патогенні механізми / В. М. Бойко, І. М. Коваленко, Ю. В. Кордон // Матеріали XII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С. М. Вернадського, 25–30 трав. 2009 р., м. Ужгород : тези доп. – Ужгород, 2009. – С. 150.
20. Актуальные вопросы эпиднадзора за ЛПУ по профилактике внутрибольничных инфекций / А. Г. Салманов, А. В. Дехтярь, Е. В. Морозова [и др.] // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів :

- матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ. 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. – С. 22–24.
21. Аналіз етіології і антибіотикорезистентності основних збудників внутрішньолікарняних інфекцій у хірургічних стаціонарах / А. Г. Салманов, В. Ф. Марієвський, С. І. Доан [та ін.] // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можасва. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 106–112.
  22. Покровский В. И. Внутрибольничные инфекции: проблемы и пути решения / В. И. Покровский, Н. А. Семина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 5. – С. 12–14.
  23. Сидоренко С. В. Механизмы резистентности микроорганизмов / С. В. Сидоренко [Электронный ресурс] // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – 2007. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/ab/001-07.shtml>.
  24. Иванов Д. В. Антибиотикочувствительность и молекулярные механизмы устойчивости к цефалоспорином штаммов бактерий рода *Klebsiella*, выделенных у больных при внутрибольничных инфекциях / Д. В. Иванов // Антибиотики и химиотерапия. – 2006. – Т. 51, № 11/12. – С. 29–36.
  25. Антибиотикочувствительность и молекулярные механизмы резистентности к бета-лактамам грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей внутрибольничных инфекций / И. В. Крапивина, Е. В. Галеева, Вещутова Н. С. [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 5. – С. 16–20.
  26. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность возбудителей острого необструктивного пиелонефрита у детей / М. И. Коган, Ю. Л. Набока, Л. И. Васильева [и др.] // Лечащий врач. – 2009. – № 8. – С. 8–11.

27. Иванов Д. В. Антибиотикочувствительность и молекулярные механизмы устойчивости к цефалоспорином штаммов *Escherichia coli*, выделенных у больных при внутрибольничных инфекциях / Д. В. Иванов, И. В. Крапивина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 6. – С. 16–20.
28. Проблема антибіотикостійкості збудників опортуністичних інфекцій в Україні / О. І. Поліщук, О. В. Покас, О. С. Макушенко [та ін.] // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ, 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. – С. 26.
29. Актуальні питання внутрішньолікарняних інфекцій в Тернопільській області / Н. В. Цяпа, І. Г. Йовко, В. В. Сверстюк [та ін.] // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ, 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. – С. 60–61
30. Нозокомиальная пневмония у взрослых: национальные рекомендации / А. Л. Левит, А. И. Синопальников, С. В. Сидоренко [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 6. – С. 9–43.
31. Мониторинг устойчивости к дезинфектантам условно-патогенных бактерий, циркулирующих в больничных стационарах / Е. И. Гудкова., Г. А. Скороход, А. А. Адарченко [и др.] // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ, 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. – С. 40–42.
32. Некрасова Л. С. Епідеміологічні аспекти внутрішньолікарняних інфекцій / Л. С. Некрасова, В. М. Свита, М. А. Ємець // Инфекционный контроль. – 2010. – № 2. – С. 5–6.

33. Митрохин С. Д. Значение энтеробактерий в инфекционной патологии человека / С. Д. Митрохин // Инфекции и антимикробная терапия. – 2005. – № 2. – С. 69–73.
34. Покас О. В. Мікробіологічний моніторинг етіології та антибіотикорезистентності збудників опортуністичних інфекцій : автореф. дис. на здобуття наук ступеня канд. мед. наук : спец. 03.00.07 «Мікробіологія» / О. В. Покас. – Київ, 2007. – 23 с.
35. Морозова Н. С. Перспективные направления совершенствования эпиднадзора за внутрибольничными инфекциями / Н. С. Морозова // Внутрішньолікарняні інфекції та резистентність їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 29–30 вересня 2011. – Київ, 2011. – С. 15–19.
36. Роль микробиологической лаборатории в системе инфекционного контроля / Н. Н. Левшина, Н. Д. Коломиец, О. В. Тонко [и др.] // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ. 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. – С. 30.
37. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности / Л. С. Страчунский., Е. Л. Рябкова, Г. К. Решедько [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – № 3. – С. 243–259.
38. Руднов В. А. Госпитальные инфекции в ОРИТ / В. А. Руднов // Интенсивная терапия. – 2007. – № 4. – С. 26–29.
39. Ткачик І. П. Значення мікробіологічного діагнозу в обґрунтуванні адекватної антибіотикотерапії нозокоміальних інфекцій / І. П. Ткачик // Внутрішньолікарняні інфекції та резистентність їх збудників до

- антимікробних препаратів : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 29–30 вересня 2011. – Київ, 2011. – С. 39–41.
40. Козлов Р. С. Современная антимикробная химиотерапия : руководство для врачей / С. Н. Козлов, Л. С. Страчунский. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Мед. информ. агентство, 2009. – 444 с.
41. Руднов В. А. Современное клиническое значение синегнойной инфекции и возможности ее терапии у пациентов отделений реанимации / В. А. Руднов // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – № 6 (4). – С. 5–22.
42. Яковлев С. В. Госпитальные инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами: клиническое значение и современные возможности терапии / С. В. Яковлев // Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 133–136.
43. Решедько Г. К. Особенности резистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций к аминогликозидам в России / Г. К. Решедько // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 5. – С. 11–23.
44. Козлов Р. С. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше? / Р. С. Козлов, О. У. Стецюк, И. В. Андреева // Интенсивная терапия. – 2007. – № 4. – С. 217–226.
45. Бельский Д. М. Госпитальные инфекции в отделении реанимации нейрохирургического профиля. Распространенность, факторы риска и определение подходов к профилактике : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед наук : спец. 14.01.20 «Анестезиология» / Д. М. Бельский. – Екатеринбург, 2012. – 26 с.
46. Резистентность к антибиотикам *Pseudomonas aeruginosa*, выделенным в хирургических стационарах / Т. А. Чумаченко, И. И. Несвижская, С. Ю. Пивненко [и др.] // Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями : науково-практична конференція за участю міжнародних

- спеціалістів, присвячена 170-ій річниці з дня народження І. І. Мечникова : тези доповідей. – Харків, 2015.– С. 111.
47. Сидоренко С. В. Госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* / С. В. Сидоренко, С. П. Резван, Г. А. Стерхова // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 3. – С. 25–34.
48. Руднов В. А. Повышение безопасности пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии : комментарий к статье «Структура врачебных ошибок и выживаемость пациентов в отделениях интенсивной терапии» /В. А. Руднов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – N 4. – С. 51–52.
49. Яковлев С. В. Применение препарата Таваник (левофлоксацин) в реальной клинической практике в России у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ (исследование TAUREL) / С. В. Яковлев // Consilium medicum. – 2014. – № 3.– С. 68–73.
50. Креньов К. Ю. Динаміка мікробного пейзажу у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Хмельницької обласної лікарні в 2013–2015 роках [Електронний ресурс] / К. Ю. Креньов // Шпитальна хірургія. – 2016. – № 1. – С. 100–104. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir\\_2016\\_1\\_23](http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2016_1_23)
51. Киреев С. С. Интенсивная терапия внутрибольничной инфекции / С. С. Киреев, Л. В. Матвеевкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Том 21, № 4. – С. 92–97.
52. Воробьева О. Н. Изучение этиологии госпитальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии с применением факторного анализа / О. Н. Воробьева, М. Ф. Камелева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 5 (63). – С. 10–14.
53. Леклерк Р. Ідентифікація клінічно-значущих механізмів резистентності до антибактеріальних препаратів / Р. Леклерк // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ. 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. – С. 18.

54. Шляпников С.А. Роль меропенема в лечении хирургических инфекций: вчера, сегодня, завтра [Электронный ресурс] / С.А.Шляпников, Н.Р. Насер // РМЖ (Русский медицинский журнал). – 2010. – № 29.– С. 1776. – Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Roly\\_meropenema\\_v\\_lechenii\\_hirurgicheskikh\\_infekciy\\_vchera\\_segodnya\\_zavtra/#ixzz4PShW67Pc](http://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Roly_meropenema_v_lechenii_hirurgicheskikh_infekciy_vchera_segodnya_zavtra/#ixzz4PShW67Pc)
55. Покровский В.И. Внутрибольничные инфекции: проблемы и пути решения / В.И. Покровский, Н.А. Семина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 5. – С. 12–14.
56. Митрохин С. Д. Значение синегнойной палочки в инфекционной патологии человека / С. Д. Митрохин // Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – № 3 (6). – С. 96–97.
57. Илюкевич Г. В. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов синегнойной палочки и оптимизация выбора антимикробной терапии в отделениях интенсивной терапии и реанимации / Илюкевич Г. В., Смирнов В. М., Левшина Н. Н. // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 376–380.
58. Илюкевич Г. В. Синегнойная инфекция: в новый век со старой проблемой / Г. В. Илюкевич // Медицинские новости. – 2004. – № 12. – С. 3–8.
59. Иванов Д. В. Распространение и механизмы резистентности микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы. Фенотипический скрининг продуцентов металла-беталактамаз (карбапенемаз подкласса В1) штаммов бактерий рода *Pseudomonas* при внутрибольничных инфекциях / Д. В. Иванов, А. М. Егоров // Биомедицинская химия. – 2007. – № 6. – С. 653–661.
60. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. [Электронный ресурс] / М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн,

- Е. Ю. Склеенова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Том 16, № 4. – С. 273–279. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/cmac/pdf/cmac.2014.t16.n4.p273.pdf>
61. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск : МАХ, 2007. – 464 с.
62. Сидоренко С. В. Клиническое значение *Pseudomonas aeruginosa* / С. В. Сидоренко // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 2. – С. 12–17.
63. Сидоренко С. В. Этиология и антибиотикочувствительность возбудителей тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации / Сидоренко С. В., Резван С. П., Еремина Л. В. [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – № 50 (2/3). – С. 33–41.
64. Гучев И. А. Рациональная антибактериальная терапия тяжелых хирургических инфекций / И. А. Гучев, В. Н. Французов // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 15. – С. 1134–1140.
65. Иванов Д. В. Чувствительность к антибиотикам *Pseudomonas aeruginosa* выделенных при внутрибольничных инфекциях / Д. В. Иванов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 5. – С. 32–36.
66. Сучасні антибіотики та принципи раціональної антибіотикотерапії. Ч. 1 / В. С. Копча, М. А. Андрейчин, Ж. О. Ребенок [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 4 (66). – С. 55–71.
67. Козлов Р. С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» / Р. С. Козлов // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2010. – № 12 (4). – С. 284–294.
68. Сучасні антибіотики та принципи раціональної антибіотикотерапії. Ч. 2 / В. С. Копча, М. А. Андрейчин, Ж. О. Ребенок [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 1 (67). – С. 64–75.



69. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии [Электронный ресурс] / Г. М. Галстян, Г. А. Клясова, С. А. Катрыш [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 13 (3). – С. 231–240. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/cmasc/2011/n3.shtml>
70. Иванов Д. В. Этиология внутрибольничных хирургических инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, и профиль их антибиотикорезистентности / Д. В. Иванов, И. В. Крапивина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 5. – С. 90–93.
71. Проблемы распространения и резистентности нозокомиальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах России / Я. Л. Рябкова, Г. К. Решедько, Е. Д. Агапова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – Т. 50, № 8/9. – С. 43–51.
72. Крапивина И. В. Микробиологический мониторинг оптимизации антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии и отделениях хирургического профиля / И. В. Крапивина, А. Ю. Миронов // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2009. – № 1. – С. 81–87.
73. Молекулярные механизмы резистентности к бета-лактамам патогенов внутрибольничных инфекций / А. Ю. Миронов, И. В. Крапивина, Д. В. Мудрак, Иванов Д. В. // Клиническая лабораторная диагностика . – 2012. – № 1. – С. 39–43.
74. Сидоренко С. В. Исследования распространения антибиотикорезистентности : практическое значение для медицины [Электронный ресурс] / С. В. Сидоренко // Инфекции и антимикробная терапия / Государственный научный центр по антибиотикам. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 38–41. – Режим доступа: [http://old.consilium-medicum.com/media/infektion/02\\_02/38.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/infektion/02_02/38.shtml)

75. Эдельштейн М. В. Динамика распространённости и чувствительности БЛРС-продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России / М. В. Эдельштейн, Л. С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 323–336.
76. Зубков М. Н. Роль карбапенемов в условиях эскалации антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий [Электронный ресурс] / Зубков М. Н. // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 106–112. – Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/Roly\\_karbapenemov\\_v\\_usloviyah\\_ eskalacii\\_antibiotikorezistentnosti\\_gramotricatelynyh\\_bakteriy](http://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/Roly_karbapenemov_v_usloviyah_ eskalacii_antibiotikorezistentnosti_gramotricatelynyh_bakteriy).
77. Козлов Р. С. Перспективы использования ингибиторозащищенных  $\beta$ -лактамов при нозокомиальных инфекциях в Украине / Р. С. Козлов, А. А. Маринович, А. В. Дехнич // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ. 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. – С. 45–49.
78. Козлов Р. С. Нозокомиальная пневмония / Р. С. Козлов // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 223. – С. 28–33.
79. Дзюблик Я. О. Антибіотикорезистентність штамів *H. influenza*, виділених від хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів в Україні / Я. О. Дзюблик // Сімейна медицина. – 2014. – №4. – С. 7–9.
80. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования / Л. С. Страчунский, И. А. Эдельштейн, А. В. Дехнич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 325–336.

81. Сидоренко С. В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов / С. В. Сидоренко // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – Т. 13, № 2. – С. 16–26.
82. Широбоков В. П. Мікробна екологія людини з кольоровим атласом : навчальний посібник / Широбоков В. П., Янковський Д. С., Димент Г. С. – Київ : Червона Рута–Турс, 2009. – 312 с.
83. Красная Ю. В. Значение бактерий рода *Enterococcus* в жизнедеятельности человека [Электронный ресурс] / Красная Ю. В., Нестеров А. С., Потатуркина-Нестерова Н. И. // Современные проблемы науки и образования : электронный научный журнал. – 2014. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16620>
84. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов. – Нижний Новгород : НГМА, 2004. – 158 с
85. Демиховская Е. В. Ванкомицин-резистентные энтерококки как возбудители внутрибольничных инфекций / Е. В. Демиховская // Болезни и антибиотики. – 2013. – № 1. – С. 68–71.
86. Энтерококки как возбудители инфекционных послеоперационных осложнений / Е. М. Горская Н. И. Габриэлян, Т. С. Спирина, [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 4. – С. 50–53.
87. Поліщук О. І. Видовий склад та антибіотикорезистентність штамів ентерококів, виділених від хворих із запальними процесами сечовивідних шляхів / О. І. Поліщук, В. В. Яновська, І. П. Ткачик // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2006. – Вип. 15, кн. 1. – С. 47–54.
88. Бондаренко В. М. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции [Электронный ресурс] /

- В. М. Бондаренко, А. Н. Суворов. – Москва, 2007. – 30 с. – Режим доступу: <http://medi.ru/doc/1951126.htm>.
89. Мироненко Л. Г. Ванкомицинрезистентные энтерококки (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Л. Г. Мироненко, Е. Г. Перетятко // *Аннали Мечниковського інституту*. – 2007. – № 2. – С. 6–10. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami\\_2007\\_2\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami_2007_2_3).
90. Кузин А. А. Этиологическая структура и пути улучшения профилактики инфекционных осложнений у пациентов с политравмой / А. А. Кузин, Т. Н. Суборова, П. И. Огарков // *Инфекции в хирургии*. – 2010. – № 2. – С. 39–43.
91. Мироненко Л. Г. Видовий склад та антибіотикорезистентність ентерококів, ізольованих від хворих на нейрохірургічну патологію / Л. Г. Мироненко, І. П. Ткачик, О. Г. Перетятко // *Лабораторна діагностика : науково-практичний журнал*. – 2013. – № 1. – С. 39–43.
92. Малиш Н. Г. Епідеміологічна характеристика внутрішньолікарняних інфекцій у недоношених новонароджених дітей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.02 «Епідеміологія» / Н. Г. Малиш. – Київ, 2010. – 23 с.
93. Перетятко О. Г. Мікробіологічний моніторинг антибіотикорезистентності мікроорганізмів роду *enterococcus* / О. Г. Перетятко // *Вісник проблем біології та медицини*. – 2012. – Вип. 2, том 1. – С. 120–123.
94. Антибіотикорезистентність штамів ентерококів, виділених від новонароджених з перинатальною патологією / Л. В. Авдєєва, О. І. Поліщук, О. С. Макушенко [та ін.] // *Український хіміотерапевтичний журнал*. – 2001. – № 3. – С. 37–40.
95. Адгезивні властивості асоціації *Candida albicans* і *Staphylococcus aureus* / В. В. Мінухін, О. В. Кочнева, С. М. Граматюк [та ін.] // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2013. – Вип. 2 (100). – С. 89–91

96. Адгезивні властивості та антилізоцимна активність свіжовилучених від хворих дітей шигел і сальмонел / І. А. Воронкіна, С. А. Деркач, А. І. Носатенко [та ін.] // Вісник СумДУ. Серія: Медицина. – 2007. – № 2. – С. 38–43.
97. Бирюкова С. В. Адгезивный потенциал *S.aureus* и *C.albicans*, выделенных из экссудата воспаленных слюнных желез под влиянием озонирования / С. В. Бирюкова, Г. М. Большакова // *Анали Мечніківського інституту / Харьковский институт микробиологии и иммунологии им. Мечникова.* – Харьков, 2006. – № 2. – С. 17–21.
98. Семанюк Н. В. Адгезивні властивості домінуючих мікроорганізмів зубних бляшок у собак за хронічного катарального гінгівіту / Н. В. Семанюк, Н. М. Хомин // *Біологія тварин.* – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 130–135.
99. Сінетар Е. О. Вплив препарату Афлазин® на адгезивні властивості мікроорганізмів – збудників катетер-асоційованих інфекцій [Електронний ресурс] / Е. О. Сінетар, М. М. Лоскутова // *Нирки.* – 2013. – Вип. 4, т. 2. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36040>
100. Жорняк О. І. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів / О. І. Жорняк, О. К. Стукан // *Буковинський медичний вісник.* – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 122–124
101. Ерошенкова Д. В. Адгезия бактерий *Staphylococcus Epidermidis* 33 при действии некоторых физико-химических факторов среды / Д. В. Ерошенкова, Л. М. Лемкина, В. П. Коробова // *Вестник Пермского университета. Биология.* – 2012. – Вып. 1. – С. 29–33.
102. Гармашева И. Л. Адгезивные свойства молочно-кислых бактерий и методы изучения / И. Л. Гармашева, Н. К. Коваленко // *Мікробіологічний журнал.* – 2005. – Т. 67, № 4. – С. 68–83.
103. Воропаева Е. А. Бактериальная адгезия и колонизационная резистентность верхних дыхательных путей / Е. А. Воропаева, О. В. Пружняк // *Медицинские аспекты микробной экологии.* – 1992. – Вып. 6. – С. 31–35.

104. Аклан Набила Шаеф Мохаммед. Распространенность и биологические свойства клебсиелл в условиях техногенной нагрузки крупного промышленного города : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биолог. наук : спец. 03.00.16 «Экология» / Аклан Набила Шаеф Мохаммед. – Волгоград, 2006. – 23 с.
105. Покас О. В. Плазмідні спектри та адгезивні властивості антибіотикорезистентних клінічних ізолятів *Pseudomonas spp.* / О. В. Покас, О. В. Порт, Н. В. Колтунова [та ін.] // Клінічна лабораторна діагностика. – 2005. – № 4.
106. Навашин С. М. Макро- и микроорганизм – взаимодействие в инфекционном процессе при антибактериальной терапии / С. М. Навашин // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 11. – С. 3–5.
107. Бухарин О. В. Персистенция патогенных бактерий: теория и практика / О. В. Бухарин // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 2000. – № 4. – С. 4–7.
108. Порт Е. В. Изучение адгезивных свойств штаммов синегнойной палочки / Е. В. Порт // Вісник Харківського нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. – 2004. – № 639. – С. 11–15.
109. Голубовская О. А. Резистентность к лекарственным средствам – проблема XXI века [Электронный ресурс] / О. А. Голубовская // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 355. – С. 5–14. – Режим доступа: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-16211/article-16222>.
110. Долгих Т. И. Лабораторная диагностика – основа информационного обеспечения диагностического процесса при оппортунистических инфекциях (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Т. И. Долгих // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 1. – С. 49–51. – Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=176964>.
111. Попова Л. Д. О частоте возбудителей нозокомиальной инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии многопрофильного

- стационара / Л. Д. Попова, М. Г. Чеснокова, В. Л. Стасенко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – Том 55, № 3, Приложение 1. – С. 63–65.
112. Богушевич Ю. А. Нозокомиальные инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургической клиники многопрофильной больницы и рационализация мер по их профилактике : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец 14.02.02 «Эпидемиология» / Ю. А. Богушевич / Пермь, 2010. – 27 с.
113. Иванова Т. А. Структура и распространенность возбудителей вентилятор-ассоциированных пневмоний в ОРИТ–22 МУЗ «ОГКБ № 1» им. Кабанова А. Н. / Т. А. Иванова // Омский научный вестник. – 2009. – № 1 (84). – С. 46–49.
114. Современные рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ на основании многоцентрового мониторинга возбудителей и резистентности в лечебно-профилактических учреждениях России [Электронный ресурс] / М. П. Суворова, С. В. Яковлев, Е. Е. Басин, [и др.] / Фарматека. – 2015. – № 14. – С. 46–50. – Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/31927>.
115. Фещенко Ю. І. Госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія / Ю. І. Фещенко, Ю. І. Дзюблик, С. С. Сімонов // Здоров'я України ХХІ сторіччя. – 2012. – № 1. – С. 35–36.
116. Салманов А. Г. Аналіз етіології та антибіотикорезистентності основних збудників внутрішньолікарняних інфекцій у відділеннях інтенсивної терапії м. Києва / А. Г. Салманов, Ю. І. Налапко // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва. – 2009. – Том. 10, № 1. – С. 94–100.
117. Подсви́рова И. А. Микробиологичекий мониторинг госпитальных штаммов энтеробактерий – продуцентов β–лактамаз расширенного спектра в отделении реанимации и интенсивной терапии Ставропольского краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи /

- И. А. Подсвинова, А. Ю. Миронов, Е. В. Алиева // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2012. – № 2. – С. 105–109.
118. Белобородов В. Б. Проблемы профилактики и эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких / В. Б. Белобородов // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – № 4. – С. 18–26.
119. Белобородов В. Б. Практические рекомендации по диагностике и лечению нозокомиальной пневмонии: что нового? / В. Б. Белобородов // Инфекции и антимикробная терапия. – 2005. – Том 7, № 2. – С. 60–66.
120. Белобородов В. Б. Антибактериальная терапия пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких: путь от национальных рекомендаций до применения в отделении / В. Б. Белобородов // Инфекции в хирургии. – 2011. – № 2. – С. 66–72.
121. Боровик С. П. Устойчивость к антибиотикам: как это стало глобальной угрозой для общественного здоровья? [Электронный ресурс] / Боровик С. П. – Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/79582/ustojchivost-k-antibiotikam-kak-eto-stalo-globalnoj-ugrozoj-dlya-obshhestvennogo-zdorovya>
122. Внутрішньолікарняні інфекції: думай глобально, дій локально / Ж.-П. Марсель, М. Альфа, А. Бакеро [та ін.] // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ. 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. – С. 91–109.
123. Маццей Т. Ю. Индивидуализация применения антибиотиков в отделениях реанимации и интенсивной терапии : лекция / Т. Ю. Маццей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – № 3. – С. 288–293.
124. Резистентність мікроорганізмів і антибактеріальна терапія [Електронний ресурс] / І. Б. Єршова, О. О. Висоцький, Т. В. Ширина [та ін.] // Жіночий



- лікар. – 2008. – № 6. – С. 35. – Режим доступу: <http://z-l.com.ua/ua/article/239>
125. Металло-бета-лактамазы грамотрицательных бактерий: растущая проблема в мире и в Беларуси / В.А.Осипов, Д.В.Тапальский, Е.Ю. Склеенова [и др.] // Медицинские новости. – 2013. – № 2 (221). – С. 84–88.
126. Програма Безпеки Пацієнта ел.ресурс: [http://www.anaesthesiaconference.kiev.ua/materials\\_2012/0033.pdf](http://www.anaesthesiaconference.kiev.ua/materials_2012/0033.pdf)
127. Володин Н. Н. Актуальность проблемы нозокомиальных инфекций в неонатологии / Н. Н. Володин, С. А. Касихина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Том 3, № 1. – С. 74–79.
128. Особенности этиологической структуры и фенотипа резистентности возбудителей к антибиотикам вентилятор-ассоциированной пневмонии развившейся на фоне абдоминального сепсиса / В. А. Демещенко, В. А. Багин, С. М. Розанова [и др.] // Интенсивная терапия. – 2008. – № 2. – С. 18–25.
129. Анализ распространенности и чувствительности к антибиотикам возбудителей внутрибольничных инфекций / О. Н. Воробьева, Л. И. Денисенко, Н. М. Жилина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Том 25, № 3, вып. 1. – С. 72–76.
130. Салманов А. Г. Оптимізація епідеміологічного нагляду за післяопераційними інфекціями / А. Г. Салманов // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 3–8.
131. Глушкевич Т. Г. Деякі проблемні питання організації клінічної мікробіологічної діагностики / Т. Г. Глушкевич // Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення резистентності їх збудників до антимікробних препаратів : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ. 25–26 травня 2010. – Київ, 2010. – С. 27–29.

132. Семина Н. А. Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций на современном этапе / Семина Н. А., Генчиков Л. А., Ковалева Е. П. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 6. – С. 4–8.
133. Актуальные проблемы эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями / Семина Н. А., Ковалева Е. П., Ющенко Г. В. [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003. – № 5. – С. 24–28.
134. Салманов А. Г. Збірник наукових праць з інфекційного контролю (2010-2012 рр.) : збірник. Т. 3 / А. Г. Салманов ; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Міжнародний науковий медичний центр імені академіка Заріфи Алієвої. – Київ : Аграр Медіа Груп, 2015. – 403 с.
135. Самикова В. Н. Микробиологическая характеристика возбудителей внутрибольничных инфекций и разработка метода диагностики госпитальных штаммов [Электронный ресурс] : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук.: спец. 03.00.07 «Микробиология» / В. Н. Самикова. – Оренбург, 2009. – Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/mikrobiologicheskaya-kharakteristika-vozbuditelei-vnutribolnichnykh-infektsii-i-razrabotka-m#ixzz463YRDayH>
136. ДСП 9.9.5.-080-02. Правила влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.dnaop.com/html/3108/doc-%D0%94%D0%A1%D0%9F\\_9.9.5.-080-02](http://www.dnaop.com/html/3108/doc-%D0%94%D0%A1%D0%9F_9.9.5.-080-02)
137. Методики клинических лабораторных исследований. Т. 3. Клиническая микробиология : справочное пособие / под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Лабора, 2009. – 880 с.
138. МВ 9.9.5-143-2007. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : методичні вказівки : затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 р. № 167 /

- Міністерство охорони здоров'я. □– Видання офіційне. –□ Київ : [б. в.], 2007. – 74 с.
139. Брилис В. И. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / Брилис В. И. Брилене Т. А., Ленцнер А. А. // Лабораторное дело. – 1986. – № 4. – С. 210–212.
140. Микробиологический мониторинг и эпидемиологический анализ антибиотикорезистентности микроорганизмов с использованием компьютерной программы WHONET : методические рекомендации / Л. П. Зуева, М. С. Поляк, Е. Н. Косоловская [и др.]. – Санкт-Петербург : [б. и.], 2005. – 72 с.
141. Lee Ventola C. The Antibiotic Resistance Crisis [Електронний ресурс] / C. Lee Ventola // P T. – 2015. –N 40(4). – P. 277–283. – Режим доступу:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/>
142. Esposito S. Протимікробна терапія інфекцій у відділеннях інтенсивної терапії. Роль лікаря-інфекціоніста / S. Esposito, S. Leone // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2007. – № 29. – P. 494–500.
143. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health [Електронний ресурс] : New WHO report provides the most comprehensive picture of antibiotic resistance to date, with data from 114 countries / World Health Organization. – 2014. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en>
144. National Summary Data on Antibiotic Resistance in the U.S, 2013 [Електронний ресурс]. – 2013. – Режим доступу: <http://www.cdc.gov/media/releases/2013/p0916-untreatable.html>
145. Gupta K. Addressing antibiotic resistance/ K. Gupta // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 113, suppl. 1A. – S. 29–34.
146. Lin N. T. Common antimicrobial-resistant bacteria in nosocomial infections in Taiwan and their prevention [Електронний ресурс] / N. T. Lin // Hu Li Za Zhi.

- 2011. – Vol. 58, no 4. – P. 5–10. – Режим доступа:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21809281>
147. Brusselaers N. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit [Электронный ресурс] / N. Brusselaers, D. Vogelaers D., S. Blot // *Ann. Intensive Care.* – 2011. – No 23. – P. 1–47. – Режим доступа:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=The%20rising%20problem%20of%20antimicrobial%20resistance%20in%20the%20intensive%20care%20unit>.
148. Xia J. Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance / Xia J., Gao J., Tang W. // *Biosci Trends.* – 2016. – N 10 (1). – P. 14–21. – Doi: 10.5582/bst.2016.01020. – Epub 2016 Feb  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26877142>.
149. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units / Vincent J. L., Rello J., Marshall J. [et al.] // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302. – P. 2323–2329.
150. Hanberger H. The intensive care unit is a hot zone for antibiotic resistance / H. Hanberger, L. E. Nilsson // *Läkartidningen.* – 1999. – Vol. 96, no 11. – P. 1276–1277.
151. The hidden faces of the epidemiology of antibiotic resistance / M. J. Bonten, E. M. Mascini // *Intensive Care Med.* – 2003. – No 29. – P. 1–2.
152. Cosgrove S. E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs / S. E. Cosgrove // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42, suppl. 2. – P. 82–89.
153. Brusselaers N. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit / Nele Brusselaers, Dirk Vogelaers, Stijn Blot // *Ann Intensive Care.* – 2011. – N 1. – P. 47. – Режим доступа:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3231873>.
154. Correlation of  $\beta$ -Lactamase Production and Colistin Resistance among Enterobacteriaceae Isolates from a Global Surveillance Program /

- P. A. Bradford, K. M. Kazmierczak, D. J. Biedenbach [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 60, no 3. – P. 1385–1392.
155. Effect of antibiotic use on antimicrobial antibiotic resistance and late-onset neonatal infections over 25 years in an Australian tertiary neonatal unit [Электронный ресурс]/ D. Carr, E. H. Barnes, A. Gordon [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2016 s. – Режим доступа: <http://fn.bmj.com/content/early/2016/10/13/archdischild-2016-310905.abstract>.
156. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections / E. A. Marlieke, M. E. de Kraker [et al.] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2011. – No 55. – P. 1598–1605.
157. Salgado C. D. Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients / C. D. Salgado, N. O'Grady, B. M. Farr // *Crit. Care. Med.* – 2005. – No 3. – P. 2373–2382.
158. Borg M. A. Bed occupancy and overcrowding as determinant factors in the incidence of MRSA infections within general ward settings / M. A. Borg. // *J. Hosp. Infect.* – 2003. – Vol. 54. – P. 316–318.
159. Clark N. M. Antimicrobial resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit / N. M. Clark., J. Patterson, J. P. Lynch // *Curr Opin Crit Care.* – 2003. – No 9. – P. 413–423.
160. Rossolini G. M. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* / G. M. Rossolini, E. Mantengoli // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2005. – Suppl. 4. – P. 17–32.
161. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome / R. C. Dantas, M. L. Ferreira, P. P. Gontijo-Filho [et.al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1679–1687.
162. Nosocomial infections in the medical ICU: a retrospective study highlighting their prevalence, microbiological profile and impact on ICU stay and mortality /

- N. P. Pradhan, S. M. Bhat, D. P. Ghadage // Journal of the Association of Physicians of India. – 2014. – Vol. 10, no 62. – P. 18–21.
163. González L Systematic review of antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae isolates from Colombian hospitals /L. González , J. A. Cortés // Biomedica. – 2014.– Vol. 34, no 2. –P.180-197.
164. Pfeifer Y. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens [Электронный ресурс] / Pfeifer Y., Cullik A., Witte W. // Journal of Medical Microbiology. – 2010. – N 300 (6). – P. 371–379. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537585>.
165. Analysis of Enterobacteriaceae Producing Broad-Spectrum Beta-Lactamases in the Intensive Care Unit Setting [Электронный ресурс] / Vendula Husičková, Miroslava Htoutou-Sedláková, Ivanka Matoušková [et al.] // Open Journal of Medical Microbiology. – 2013. – Vol. 3, no. 1. – P. 56–61. – DOI:10.4236/ojmm.2013.31009. – Режим доступа: [http://file.scirp.org/Html/9-2260017\\_28630.htm](http://file.scirp.org/Html/9-2260017_28630.htm)
166. Paterson D. L The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species / D. L. Paterson // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43, suppl. 2. – P. 43–48.
167. Thirteen years of antibiotic susceptibility surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care units and urology services in the Netherlands / P. D. Crouchs, B. Li, J. A. Hoogkamp-Korstanje [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis. – 2013. – Vol. 32, no 2. – P. 283–288.
168. Multiyear, Multinational Survey of the Incidence and Global Distribution of Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* // K. M. Kazmierczak, S. Rabine, M. Hackel [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol. 60, no 2. – P. 1067–1078.
169. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from a Spanish hospital: Characterization of metallo-beta-lactamases, porin OprD and integrons / N. El Amin, C. G. Giske, S. Jalal [ et al.] // APMIS. – 2005. – Vol. 113. – P. 187–196.

170. Emerging metallo- $\beta$ -lactamase-mediated resistances: a summary report from the Worldwide SENTRY Antimicrobial Surveillance Program / T. R. Fritsche, H. S. Sader, M. A. Toleman [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – No 41. – P. 276–278.
171. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa* / S. Osmon, S. Ward, V. J. Fraser [et al.] // Chest. – 2004. – № 125. – P. 607–616.
172. Eser O. K. Antimicrobial resistance and existence of metallo- $\beta$ -lactamase in *Acinetobacter* species isolated from adult patients [Электронный ресурс] / O. K. Eser, A. Ergin, G. Haşçelik // Mikrobiyol. Bul. – 2009. – No 43 (3). – P. 383–390. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%5BAntimicrobial%20resistance%20and%20existence%20of%20metallo-beta-lactamase%20in%20Acinetobacter%20species%20isolated%20from%20adult%20patients>.
173. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP/ J. Garnacho-Montero, C. Ortiz-Leyba, F. J. Jimenez-Jimenez [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – No 36. – P. 1111–1118.
174. Shakibaie M. R. Antibiotic resistance patterns and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production among *Acinetobacter* spp. isolated from an intensive care Unit of a hospital in Kerman, Iran [Электронный ресурс] / M. R. Shakibaie, S. Adeli, M. H. Salehi // Antimicrob. Resist. Infect. Control. – 2012. – No 1. – P. 1–8. – Режим доступа: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Antibiotic%20resistance%20patterns%20and%20extended-spectrum%20 \$\beta\$ -lactamase%20production%20among%20Acinetobacter%20spp.%20isolated%20from%20an%20intensive%](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Antibiotic%20resistance%20patterns%20and%20extended-spectrum%20beta-lactamase%20production%20among%20Acinetobacter%20spp.%20isolated%20from%20an%20intensive%20)
175. Multidrug Resistance of *Acinetobacter Baumannii* in Ladoke Akintola University Teaching Hospital, Osogbo, Nigeria / G. Odewale, O. J. Adefioye,

- J. Ojo [et al.] // Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp). – 2016. – Vol. 29, no 6 (3). – P. 238–243.
176. Michalopoulos A. Treatment of Acinetobacter infections [Электронный ресурс] / A. Michalopoulos, M. E. Falagas // Expert Opin. Pharmacother. – 2010. – Vol. 11, no 5. – P. 779–788. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210684>.
177. Vogelaers D. Infectious disease specialist consultation in the intensive care unit: worth the money? / D. Vogelaers, S. Blot, D. Vandijck // ICU Manag. – 2010. – No 10. – P. 16–19.
178. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment / S. Sibhghatulla Shaikh, Jamale Fatima, Shazi Shakil [et al.] // Saudi Journal of Biological Sciences. – 2015. – Vol 22, no 1. – P. 90–101.
179. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins / M. E. de Kraker, M. Wolkewitz, P. G. Davey [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol. 66. – P. 398–407.
180. Jones R. N. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001) // Sem. Respir. Crit. Care. Med. – 2003. – Vol. 24. – P. 121–134.
181. Paterson D. L. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update / D. L. Paterson, R. A. Bonomo // Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 18. – P. 657–686.
182. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates – a multicentre, observational survey in critically ill patients [Электронный ресурс] / D. Vogelaers, D. De Bels, F. Forêt [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2010.



- Vol. 35, no 4. – P. 375–381. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Patterns%20of%20antimicrobial%20therapy%20in%20severe%20nosocomial%20infections%3A%20empiric%20choices%2C%20proportion%20of%20appropriate%20therapy%2C%20and%20adaptation%20rates--a%20multicentre%2C%20observational%20survey%20in%20critically%20ill%20patients>
183. Pitout J. D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices / J. D. Pitout // *Drugs*. – 2010. – Vol. 70, no 3. – P. 313–333.
184. Figueiredo Costa S. Impact of antimicrobial resistance on the treatment and outcome of patients with sepsis / Figueiredo Costa S. // *Shock*. – 2008. – Vol. 30, suppl 1. – S. 23–29.
185. Bloodstream infections due to extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy / C. I. Kang, S. H. Kim, W. B. Park [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – No 48. – P. 4574–4581.
186. Critical issues for *Klebsiella pneumoniae* KPC-carbapenemase producing *K. pneumoniae* infections: a critical agenda / De Rosa F. G., S. Corcione, R. Cavallo [et al.] // *Future Microbiol.* – 2015. – Vol 10, no 2. – P. 283–294.
187. Edwards S. J. Cost-utility analysis comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections in intensive care / S. J. Edwards, H. E. Campbell, J. M. Plumb // *Eur. J. Health. Econ.* – 2006. – No 7. – P. 72–78.
188. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007–2012. Device-associated module / V. D. Rosenthal, D. G. Maki, Y. Mehta [et al.] // *Am J Infect Control.* – 2014. – Vol. 42, no 9. – P. 942–956.
189. Regional distribution of nosocomial infections due to ESBL-positive Enterobacteriaceae in Germany: data from the German National Reference

- Center for the Surveillance of Nosocomial Infections (KISS) / R. Leistner, C. Schröder, C. Geffers [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2015. – Vol. 21, no 3. – P. 255.
190. Jones R. N. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years / R. N. Jones // *Chest.* – 2001. – 119.2 Suppl. – S. 397–404.
191. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis / S. E. Cosgrove, G. Sakoulas, E. N. Perencevich [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003.–Vol. 36, no 1. – P. 53–59.
192. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States Hospitals / D. J. Diekema, B. J. BootsMiller, T. E. Vaughn [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2004.– Vol. 38. – P. 78–85.
193. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections / S. J. Albrecht, N. O. Fishman, J. Kitchen [et al. ] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166, no 12. – P. 1289–1294.
194. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? [Электронный ресурс] / Gould I. M., Cauda R., Esposito S. [et al.] // *Int J Antimicrob Agents.* – 2011. – N 37 (3). P. 202–209. – Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.030. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300528>.
195. Antimicrobial resistance among gram-positive organisms in the intensive care unit / N. M. Clark, E. Hershberger, M. J. Zervos [ et al. ] // *Curr. Opin. Crit. Care.* –2003. – Vol. 9, no 5. – P. 403–412.
196. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis / M. B. Edmond, S. E. Wallace, DS. K. MCclish [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 29, no 2. – P. 239–244.
197. Whitby M. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis / M. Whitby, M. L. McLaws, G. Berry // *Med. J. Aust.* – 2001. – Vol. 175. – P. 264–267.

198. Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis / Y. Carmeli // *Clin Infect Dis.* – 2003. – No 36. – P. 53–59.
199. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study / E. Rubinstein, S. Cammarata, T. Oliphant [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – No 32. – P. 402–412.
200. Nathwani D. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* therapy of respiratory tract infections: the end of an era? / D. Nathwani, G. S. Tillotson // *Int. J. Antimicrob. Agent.* – 2003. – No 21. – P. 521–524.
201. Carpenter C. F. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens / C. F. Carpenter, H. F. Chambers // *Clin. Infect Dis.* – 2004. – No 38. – P. 994–1000.
202. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections / D. L. Stevens, D. Herr, H. Lampiris [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – No 34. – P. 1481–1490.
203. Sader H. S. Antimicrobial activity of daptomycin against multidrug-resistant Gram positive strains collected worldwide / H. S. Sader, T. R. Fritsche, R. N. Jones // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2004. – No 50. – P. 201–204.
204. *In vitro* activities of linezolid against important gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci / G. A. Noskin, F. Siddiqui, V. Stosor [et al.] // *Antimicrob. Ag. Chemother.* – 1999. – No 43. – P. 2059–2062.
205. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with quinupristin/dalfopristin / P. K. Linden, Jr. R. C. Moellering, Wood C. A. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2001. – No 33. – P. 1816–1823.
206. Arias C. A. Management of multidrug-resistant enterococcal infections / C. A. Arias, G.A. Contreras, B. E. Murray // *Clin. Microb. Infect.* – 2010. – No 6. – P. 555–562.

207. Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia / J. M. Garbutt, M. Ventrapragada, B. Littenberg [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – No 30. – P. 466–472.
208. Weber S. Enterococcus: an emerging pathogen in hospitals / S. Weber, H. Gold // Semin. Resp. Crit. Care Med. – 2003. – No 24. – P. 49–60.
209. Kauffman C. A. Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections / C. A. Kauffman / J. Antimicrob. Chemother. – 2003. – No 51. – P. 23–30.
210. Global Spread of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from Distinct Nosocomial Genetic Complex / J. L. R. Willems, J. Top, Marga van Santen, D. A. Robinson, T. M. Coque [et al.] // Emerg. Infect. – 2005. – Vol. 11, no 6. – P. 821–828.
211. Evaluation of Compliance in Control and Prevention Study of Vancomycin Resistant Enterococcus Outbreak [Электронный ресурс] / Kecik Bosnak V., Namiduru M., Karaoglan I., Ozlem Mete A. // Scientific World Journal. – 2013. – Article ID 252469. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2013/252469/>
212. Morbidity and mortality of bloodstream infections in patients with severe burn injury / N. Brusselaers, S. Monstrey, T. Snoeij [et al.] // Am. J. Crit Care. – 2010. – Vol. 9, no 6. – P. 81–87.
213. Miceli M. H. Emerging opportunistic yeast infections / M. H. Miceli, J. A. Diaz, S. A. Lee // Lancet Infect. Dis. – 2011. – No 11. – P. 142–151.
214. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006) / O. Leroy, J. P. Gangneux, P. Montravers [et al.] // Crit. Care. Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 1612–1618.
215. Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit / J. K. Chow, Y. Golan, R. Ruthazer [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46. – P. 1206–1213.

216. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006) / O. Leroy, J. P. Gangneux, P. Montravers [et al. ] // *Crit. Care. Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 1612–1618.
217. Dunne W. M. J. Bacterial Adhesion: Seen Any Good Biofilms Lately? / W. Michael Dunne J. // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2002. – Vol. 15, no. 2. – P. 155–166.
218. Balague C. Effect of ciprofloxacin on adhesive properties of non – D mannose – resistans uropathogenic *E. coli* isolates / Balague C. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003. – № 51. – P. 401–404.
219. Torrens A. Treatment Guidelines and Outcomes of Hospital-Acquired and Ventilator-associated pneumonia // A. Torrens, M. Ferrer, J. R. Badia. – 2010. – Vol. 51, suppl 1. – P. 48–53.
220. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults / C. Rotstein, G. Ewans, A. Born, R. Grossman [et al.] // *Can. J. Inf. Dis. Med. Microbil.* – 2008. – Vol. 19. – P. 19–53.
221. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study [Электронный ресурс] / F. Alvarez-Lerma, B. Alvarez, P. Luque [et al.] // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10. – P. 3–78. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16704742>.
222. File T. M. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilor-associated pneumonia: review of recent international guidelines / T. M. File // *Clin. Inf. Dis.* – 2010. – V-51, suppl. 1. – P. 42–47.
223. Masterton R. G. Guidelines for the management of hospital – acquired pneumonia in the UK: Report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Animicrobial Chemother / R. G. Masterton, A. Galloway, G. French [et. al] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2008. – Vol. 62. – P. 5–34.

224. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units / J. Y. Fagon, J. Chastre, A. Vuagnet [et al.] // JAMA. – 1996. – Vol. 275, no 11. – P. 866–869.
225. Fagon J. Y. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients / J. Y. Fagon, J. Chastre // Eur. Respir. J. Suppl. – 2003. – Vol. 42. – S. 77–83.
226. Colistin for Klebsiella pneumoniae-associated sepsis / A. Karabinis, E. Paramythiotou, D. Mylona-Petropoulo [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – No 38. – P. 7–9.
227. Larson E. Compliance with handwashing and barrier precautions / E. L. Larson, E. K. Kretzer // J Hosp Infect. – 1995. – Vol. 30. – P. 88–106.
228. Severity of Disease and Clinical Outcomes in Patients With Hospital-Acquired Pneumonia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Not Influenced by the Presence of the Panton-Valentine Leukocidin Gene / P. Peyrani<sup>1</sup>, M. Allen<sup>1</sup>, T. L. Wiemken [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 53, no 8. – P. 766–777.
229. Colistin for Klebsiella pneumoniae-associated sepsis / A. Karabinis, E. Paramythiotou, D. Mylona-Petropoulo [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – No 38. – P. 7–9.
230. Bacterial pathogens causing hospital-acquired pneumonia – a multicenter study in the Czech Republic / M. Htoutou, M. Sedláková, V. Pudová, [et al.] // Klinika Mikrobiologie Infekční Lekařství. – 2015. – Vol. 21, no 1. – P. 10–14.
231. Resistance Rates of Intra-Abdominal Isolates from Intensive Care Units and Non-Intensive Care Units in the United States: The Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends 2010–2012 / M. A. Hackel, R. E. Badal, S. K. Bouchillon [et al.] // Surgical Infections (Larchmt). – 2015. – Vol. 16, no 3. – P. 298–304.

232. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992 – June 2001 // *Am. J. Infect. Control.* – 2001. – Vol. 29, no 6. – P. 404–421.
233. National Nosocomial Infectious Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002 [Электронный ресурс] // *Am. J. Infect. Control.* – 2002. – No 30. – P. 458–475. – Режим доступа: <http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553%2802%2900249-3/fulltext>.
234. Prevention of nosocomial infections in critically ill patients with lactoferrin (PREVAIL study): study protocol for a randomized controlled trial / J. Muscedere , D. Maslove , J. D. Boyd [et al.] // *Trials.* – 2016. – Vol. 17, no 1. P. 474. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27681799>.
235. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality [Электронный ресурс] / J. R. Prowle, J. E. Echeverri, E. V. Ligabo [et al.] // *Critical Care.* – 2011. – Vol. 15, no 2. – P. 100. – Режим доступа: <http://link.springer.com/article/10.1186%2Fcc10114#/page-1>.
236. Kretzer E. K. Behavioral interventions to improve infection control practices / E. K. Kretzer, E. L. Larson // *Am. J. Infect. Control.* – 1998. – Vol. 26. – P. 245–253.
237. Allerberger F. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward / F. Allerberger, M. J. Struelens // *Rev. Anti. Infect.-Ther.* – 2009. – No 7. – P. 1175–1183.
238. Bal A. M. Antibiotic stewardship: overcoming implementation barriers / A. M. Bal, I. M. Gould // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – no Dis. – 2011. – no 24. – P. 357–362.
239. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar, D. Roberts, K. E. Wood [et al.] // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1589–1596.

240. Prowle J. R. Infection in the critically ill – questions we should be asking [Электронный ресурс] / J. R. Prowle, S. Heenen, M. Singer // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol. 66, suppl 2. – P. 3–10. – Режим доступа: [http://jac.oxfordjournals.org/content/66/suppl\\_2/ii3.full](http://jac.oxfordjournals.org/content/66/suppl_2/ii3.full).
241. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis / S. O. Labeau, K. Van de Vyver, N. Brusselaers [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11, no 11. – P. 845–854.
242. Selective digestive decontamination. Why are intensivists more «resistant» than microorganisms? / L. Silvestri, M. A. De La Cal, S. Visintin // *Minerva Anesthesiol.* – 2011. – No 77. – P. 658–659.
243. Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behaviour and selection of multiresistant pathogens / S. W. Lemmen, H. Hafner, S. Kotterik [et al.] // *Infection.* – 2000. – No 28. – P. 384–387.
244. Kollef M. H. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections / M. H. Kollef // *Am. J. Med.* – 2003. – No 115. – P. 1582–1584.
245. Struelens M. J. Multidisciplinary antimicrobial management teams: the way forward to control antimicrobial resistance in hospitals / M. J. Struelens // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2003. – No 16. – P. 305–307.
246. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit / E. Raineri, A. Pan, P. Mondello [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* – 2008. – No 36. – P. 283–290.
247. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey [Электронный ресурс] / A. Erbay, H. Bodur, E. Akinci [et al.] // *J Hosp Infect.* – 2005. – No 59(1). – P. 53–61. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15571854>
248. Prevention of nosocomial infections in intensive care patients (2010) [Электронный ресурс] / Dominique Vandijck, Sonia Labeau, Dirk Vogelaers,



- Stijn Blot // *Nursing in Critical Care*. – 2010. – N 15 (5). – P. 251–256. – Режим доступу: <https://biblio.ugent.be/publication/1146336>.
249. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial resistance [Електронний ресурс] / World Health Organisation. – Geneva : [s. n.], 2001. – Режим доступу: [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf)
250. Lipsitch M. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: paradoxes and prescriptions / M. Lipsitch, C. T. Bergstrom, B. R. Levin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97. – P. 1938–1943.
251. The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: results from the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care study [Електронний ресурс] / Y.Sakr, C. Moreira, A.Rhodes [et al.]. // *Crit Care Med*. – 2015. – N 43(3). – P. 519–526. – Режим доступу до журн.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25479111>
252. Bacterial pathogens causing hospital–acquired pneumonia – a multicenter study in the Czech Republic / M. Htoutou, M. Sedláková, V. Pudová [et al.] // *Klinika Mikrobiologie Infekçni Lekařstvi*. – 2015. – Vol. 21, no 1. – P. 10–14.
253. Prevalence of ESBL in Escherichia coli Isolates Among ICU Patients in a Tertiary Care Hospital / N. Singh, D. Pattnaik [ et al.] // *J. Clin Diagn. Res*. – 2016. – Vol. 10, no 9. – DC19-DC22.
254. Красій Н.І. Етіологічна роль умовно патогенної мікрофлори у формуванні інфекційного процесу / Н.І. Красій, О.В. Покришко // *Профілактична медицина*. – 2011. – № 4 (16). – С. 53 – 55.
255. Моніторинг чутливості до антибіотиків мікроорганізмів, виділених від хворих у Тернопільській університетській лікарні в 2012 році / Н.І. Красій, С.І. Климнюк, О.В. Олійник, О.В. Покришко // *Шпитальна хірургія*. – 2013. – № 3 (63). – С. 25–28.
256. Красій Н.І. Аналіз антибіотикорезистентності у хворих, яких лікували у Тернопільській університетській лікарні / О.В. Олійник, Н.І. Красій // *Клінічна хірургія*. – 2013. – № 10 (849). – С. 52 – 55.

257. Деякі особливості мікробіоценозу ротоглотки у хворих на грип та ГРВІ / М.М. Савчук, С.І. Климнюк, О.В. Покришко, Ю.М. Андрейчин, Н.І. Красій // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2013. – № 2 (19). – С. 155–158.
258. Красій Н.І. Спектр мікроорганізмів, виділених від хворих у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії / Н.І. Красій, С.І. Климнюк, О.В. Покришко // Biomedical and biosocial anthropology. – 2016. – № 26. – С. 129–132.
259. Климнюк С.І. Спектр бактерій, виділених від хворих Тернопільської університетської лікарні, та їх адгезивні властивості / С.І. Климнюк, Н.І. Красій, О.В. Покришко, М.С. Творко // Інфекційні хвороби. – 2016. – № 3 (85). – С. 67–73.
260. Krasij N. Monitoring of antibiotic susceptibilty of microbes isolated from the patients of Ternopil University Hospital in 2012 year / N. Krasij, S. Klymnuk, A. Oliynik, O. Pokryshko // Czlowiek I Zdrowie. – 2013. – № 4. – P. 26 – 29..
261. Treatment results evaluation in patients with severe sepsis, caused by severe traumatic brain injury at intensive care unit of Ternopil University Hospital / A.M. Oliynik, B.O. Pereviznyk, A. Slifirczyk, O.V. Yemiashev, N.I. Krasiy // Health Problems of Civilization. – 2016. – № 1 (10). – P. 5 – 9..
262. Поширення збудників та формування антибіотикорезистентності у ВАІТ / О.В. Небельська, С.В. Кучеренко, Н.І. Красій, М.О. Храпак // Галицькі анестезіологічні читання: «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»: науково-практична конференція з міжнародною участю, 19 – 20 травня 2011 р., матеріали конф. – Тернопіль, 2012. – С. 84 – 87.
263. Ретроспективний аналіз внутрішньо-лікарняних інфекцій в Тернопільській області / О.В. Покришко, Т.І. Пятковський, С.І. Климнюк, Н.І. Красій, Н.В. Цяпа, Т.Б. Барна // Довкілля і здоров'я : науково-практична конференція, 22 квітня 2011 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2011. – С. 105–106.
264. Савчук М. Адгезивність клінічних штамів антибіотикорезистентних організмів / М. Савчук, Н. Красій // XV Міжнародний медичний конгрес

- студентів та молодих вчених : всеукраїнська науково-практична конференція, 27–29 квітня 2011 р., матеріали конф. – Тернопіль, 2011. – С. 403.
265. Потупалова Т.О. Нозокоміальний пейзаж та раціональна антибіотикотерапія: відділення інтенсивної терапії у порівнянні з відділеннями інших профілів / Т.О.Потупалова, С.В. Кучеренко, Н.І. Красій // Галицькі анестезіологічні читання: «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»: науково-практична конференція з міжнародною участю, 10 - 11 травня 2012 р., матеріали конф. – Тернопіль, 2012. – С. 112 – 114.
266. Красій Н. І. Спектр умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених від хворих у Тернопільській університетській лікарні / Красій Н.І., Климнюк С.І. // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: підсумкова LIX науково-практична конференція, 18 червня 2013 р.: зб. матеріалів конф., , Тернопіль. – С. 159.
267. Красій Н.І. Антибіотикочутливість бактерій, ізольованих із клінічного матеріалу / Н.І. Красій // Довкілля і здоров'я : науково-практична конференція, 25-26 квітня 2013 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2013. – С. 92.
268. Покришко О.В. Використання мікробіологічного аналізатора VITEK COMCAST - 2 для ідентифікації антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів у Тернопільській університетській лікарні / О.В.Покришко, Н.І. Красій // Імунологія та алергологія. – 2014. – додаток № 1. – С. 81 – 82.
269. Красій Н.І. Спектр мікроорганізмів у відділенні інтенсивної терапії за 2012-2013 рр / Н.І. Красій, О.В. Покришко, С.І. Климнюк // Довкілля і здоров'я: науково-практична конференція, 25 квітня 2014 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2014. – С. 88–89.
270. Красій Н.І. Антибіотикочутливість умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених у відділенні інтенсивної терапії Тернопільської університетської лікарні / Н.І. Красій, О.В. Покришко, С.І. Климнюк // Фармацевтична мікробіологія і клінічна лабораторна діагностика : міжнародна науково

- практична конференція, 27-28 листопада 2014 р. : матеріали конф. – Харків, 2014. – С. 14–15.
271. Аналіз чутливості до антибіотиків неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів, виділених у відділенні інтенсивної терапії тернопільської університетської лікарні у 2014 році / Красій Н.І., Покришко О.В., Климнюк С.І., Ткачук Н.І. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: підсумкова науково-практична конференція, 17 червня 2015 р. : матеріали конф. –Тернопіль, 2015. – С. 234–235.
272. Красій Н.І. Мікробіологічний моніторинг ентеробактерій у відділенні інтенсивної терапії Тернопільської університетської лікарні у 2014 році / Н.І. Красій, О.В. Покришко, С.І. Климнюк // Довкілля і здоров'я : науково-практична конференція, 23 квітня 2015 р.: зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2015. – С. 120–121.
273. Красій Н. І., Аналіз резистентності клінічних штамів *Klebsiella pneumoniae*, виділених у 2012 – 2015 рр. у ВАІТ Тернопільської університетської лікарні / Н.І. Красій, О.В. Покришко, С.І. Климнюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: підсумкова LIX науково-практична конференція, 15 червня 2016 р.: зб. матеріалів конф., , Тернопіль. – С. 113.