

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М. І. ПИРОГОВА**

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



**Автореферат
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Климнюк Сергій Іванович, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Виноград Наталія Олексіївна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри епідеміології;

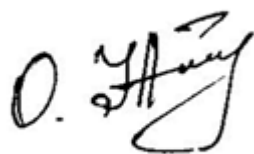
кандидат медичних наук, доцент **Бобир Віталій Васильович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології.

Захист дисертації відбудеться «03» лютого 2017 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.05 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий «___» грудня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук



О. А. Назарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПМД), за останні кілька десятиріч стали однією з найгостріших проблем сучасної медицини (L. González, 2014, D. Carr, 2016, J. Muscedere et al., 2016.). Ці хвороби 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 (В.Ф. Марієвський, 2011).

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 (А.Г. Салманов, 2010-2014).

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 (А.Г. Салманов, 2010, В.И. Покровский, 2000).

В Україні тривалий час проблемі ІПМД не надавали належного значення. Випадки ІПМД в лікувальних установах, як правило, приховували, реєстрацію цих інфекцій майже не проводили (Н.В. Цяпа, 2010, Ф.Г. Салманов, 2015). 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.) (Н.Н. Володин, 2006, С. Lee Ventola, 2015) 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 оприлюднює Всесвітня організація охорони здоров'я, фахівці вважають, що реальна захворюваність на ІПМД на теренах України повинна бути, як мінімум, на порядок вища (В.А. Бусел, 2012, Т. Г. Глушкевич, 2010).

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 поліморбінності» № 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 і завдання дослідження. Мета роботи полягала у підвищенні 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.

Для досягнення поставленої мети в роботі вирішували наступні **завдання**:

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

2. Простежити динаміку домінування різних умовнопатогенних 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 зниження інтенсивності поширення резистентних мікроорганізмів та раціонального вибору антибіотикотерапії хворих ВАІТ.

Об'єкт дослідження – умовнопатогенні 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. Поставлені завдання вирішені шляхом проведення мікробіологічного дослідження та ідентифікації мікроорганізмів, виділених від хворих та їх антибіотикочутливості, мікроскопічного дослідження адгезивних властивостей виділених штамів мікроорганізмів, статистичної обробки кількісних результатів, що вимагали визначення відносної частки ознаки у статистичній сукупності у відсотках (M) та її похибки (m) (крім випадків 0,0 % і 100,0 %), визначали коефіцієнт кореляції (r), рівень достовірності (p), програмної обробки даних кількості мікроорганізмів та визначення частки антибіотикочутливості виділених мікроорганізмів за допомогою комп'ютерної програми WHO-NET 5.1.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше 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 умовнопатогенних штамів у відділенні інтенсивної терапії та пульмонологічному відділенні з метою вивчення впливу тяжкості стану 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 умовнопатогенних 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 штамами бактерій в стаціонарі.

Результати дисертації впроваджено у лікувально-профілактичний процес з метою покращення протиепідемічних заходів з подолання інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, в КЗ ГОР «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»; кафедрі мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедрах мікробіології, вірусології та імунології 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 Н.І. Красій. 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 Н.І. Красій.

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 публікацій – в збірниках тез доповідей наукових конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 172 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, двох розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 20 рисунками, містить 22 таблиці. Список використаної літератури містить 273 джерела (із них 161 кирилицею; 112 латиною).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність наукової роботи, визначено мету та завдання дослідження, висвітлено наукову новизну, розкрито теоретичне та практичне значення роботи. Викладено обсяг та структура дисертації.

В огляді літератури детально проаналізовано особливості формування інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, у стаціонарних відділеннях та безпосередньо у відділеннях інтенсивної терапії, наростаючу антибіотикорезистентність умовнопатогенних мікроорганізмів у різних країнах. Вивчено механізми захисту бактерій родини *Enterobacteriaceae* від антибіотиків та чинники, що впливають на їх формування. Проаналізовано ряд протиепідемічних заходів, яких слід дотримуватися для контролю поширення інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, у стаціонарі.

Матеріали і методи дослідження. Досліджували 519 штамів умовнопатогенних мікроорганізмів родів *Staphylococcus*, родини *Enterobacteriaceae*, неферментуючих грамнегативних бактерій – *Acinetobacter* та *Pseudomonas aeruginosa*, виділених від 590 хворих, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії Тернопільської університетської лікарні та 66 ізолятів умовнопатогенних бактерій родів *Staphylococcus* та бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, вміст яких в матеріалі перевищував етіологічно значущі концентрації ($\geq 10^4$ КУО/мл), виділені від 587 хворих, які перебували на лікуванні у пульмонологічному відділенні.

У роботі використовували наступні методи дослідження: бактеріологічний – виділення та ідентифікацію мікроорганізмів проводили на основі загальноприйнятих методів за культуральними, морфологічними, тинкторіальними, біохімічними властивостями та за допомогою тест-систем для ідентифікації бактерій ЕНТЕРОТЕСТ 24, СТАФІТЕСТ 16 (Pliva-Lachema, Чехія), автоматичного

аналізатора VITEK 2 Compact 15 (BioMerieus, Франція). Первинну ідентифікацію неферментуючих аеробних грамнегативних бактерій, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, проводили за допомогою тесту Хью-Лейфсона, при якому відмічали окислення глюкози, наявність цитохромоксидази та пігменту вказувала на *Pseudomonas aeruginosa*, наявність активної каталазної активності та відсутність цитохромоксидази вказувала на *Acinetobacter spp.* Подальшу ідентифікацію здійснювали на автоматичному аналізаторі VITEK 2 Compact 15 (BioMerieus, Франція).

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

Адгезивні властивості 219 збудників вивчали на моделі клітин макроорганізму, використовуючи еритроцити людини 0/1Rh(+) – групи крові експрес-методом за методикою В.І. Бріліса (1986). 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 натрію хлориду (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.

Всі числові результати підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами з використанням значень середньої арифметичної (\bar{x}), коефіцієнту кореляції (r), рівня достовірності (p).

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).

При виконанні роботи дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009), що підтверджено комісією з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 36 від

05.09.2016 р.). Встановлено, що порушень морально-етичних норм під час проведення досліджень не виявлено.

Результати експериментальних досліджень. Результати власних досліджень викладено у третьому та четвертому розділах. В результаті бактеріологічних досліджень було виділено та ідентифіковано мікрофлору трахеального аспірату, ротоглотки, сечі, ранових поверхонь хворих відділення анестезіології та інтенсивної терапії та пульмонологічного відділення. Аналіз спектру виділених від хворих ВАІТ протягом 2012-2015 рр. 519 ізолятів мікроорганізмів, показав значне домінування серед них 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 ($p < 0,05$). Серед виділених із трахеального аспірату штамів за період 2012-2015 рр. переважали грамнегативні бактерії – $(95,0 \pm 1,6)$ %. Серед них ентеробактерії становили $(51,9 \pm 3,7)$ %, неферментуючі грамнегативні бактерії – $(43,1 \pm 3,7)$ %. Серед грампозитивних мікроорганізмів зустрічався *Staphylococcus aureus* в $(5,0 \pm 1,6)$ % випадків. З 2012 р. по 2015 р. відмічено зростання рівня *Acinetobacter spp.* з 0,0 % до $(22,0 \pm 5,4)$ % (рис. 1). Найбільша частота виявлення *P. aeruginosa* була в 2013 р. – $(41,8 \pm 6,7)$ % ($p < 0,05$), проте, в інші досліджувані роки цей показник тримався на рівні $(22,0 \pm 6,5)$ % – $(23,7 \pm 5,5)$ % ($p < 0,05$) (рис.1). Динаміка зменшення частоти висівання з трахеального аспірату відмічалась для *Enterobacter spp.* Якщо в 2012 році він зустрічався в $(42,3 \pm 9,7)$ % хворих, то в наступні роки його рівень поступово знижувався і в 2015 році не було виявлено жодного штаму *Enterobacter* ($p < 0,05$) (рис. 2). Рівень виявлення *K. pneumoniae* з трахеального аспірату залишався стабільно високим протягом всіх досліджуваних років (рис. 2). Так, з 2012 р. по 2014 р. він зріс у 2,3 рази – з $(26,8 \pm 8,7)$ % до $(61,0 \pm 7,6)$ % ($p < 0,05$), однак в 2015 році дещо знизився до $(39,0 \pm 6,3)$ %.

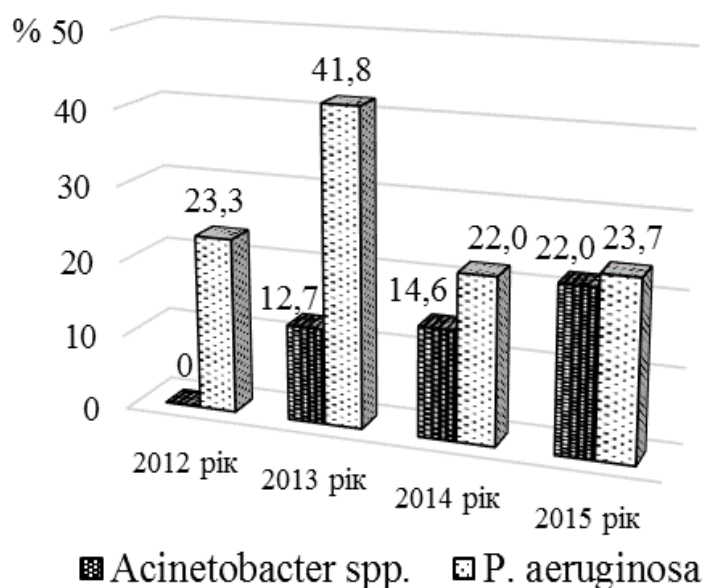


Рис. 1. Динаміка змін складу неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів, виділених від хворих ВАІТ, %

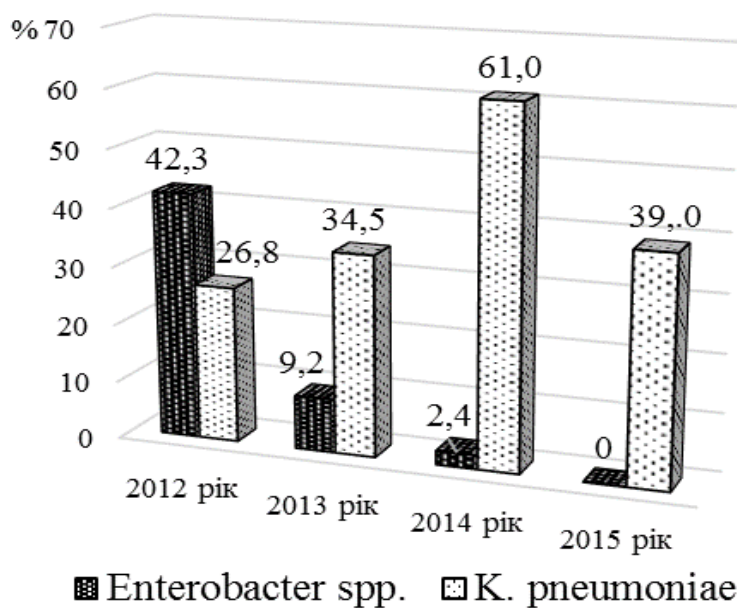


Рис. 2. Динаміка змін складу деяких ентеробактерій, виділених від хворих ВАІТ, %.

E. coli нечасто колонізувала трахеальний аспірат: її частка серед вилучених мікроорганізмів складала $(1,70 \pm 1,68) \%$ – $(3,8 \pm 3,7) \%$. Серед досліджуваних зразків з трахеального аспірату виділяли тільки коагулазопозитивного *S. aureus*. Якщо з 2012 по 2014 рр. відмічали тенденцію до зниження частоти виявлення з $(3,8 \pm 3,7) \%$ до 0,0 %, то в 2015 р. його значущість суттєво зросла – до $(11,9 \pm 4,2) \%$.

Найпроблемнішим збудником в ротоглотці хворих виявилась *K. pneumoniae*, яку виділяли майже в половині випадків – $(49,1 \pm 4,0) \%$ ($p < 0,05$). Друге місце серед ентеробактерій належало *Enterobacter spp.* $(13,8 \pm 2,7) \%$ ($p < 0,05$). Натомість можна відмітити незначну частоту зустрічання *E. coli* – $(4,4 \pm 1,6) \%$ ($p < 0,05$) 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 в ротоглотці були представлені штамми *S. aureus*, частота виділення якого була в 6 разів вища, ніж *S. epidermidis* – $(10,7 \pm 2,4) \%$ і $(1,9 \pm 1,1) \%$ відповідно.

Проведений порівняльний аналіз ізолятів з трахеального аспірату від хворих, які перебували на ШВЛ, та слизової ротоглотки продемонстрував, що неферментуючі грамнегативні бактерії (*Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*) в 2,2 рази частіше колонізують нижні відділи дихальних шляхів, тому виділяються з трахеального аспірату. У верхніх дихальних шляхах, зокрема ротоглотці, хворих, які мали кращий стан порівняно з хворими, які перебували на ШВЛ, навпаки, в 1,4 рази частіше зустрічались ентеробактерії та стафілококи.

Домінуючими збудниками в сечі були штами *K. pneumoniae*, які виявляли в третини хворих $(31,7 \pm 5,0) \%$, *Enterobacter spp.* – $(21,2 \pm 4,4) \%$, *Escherichia coli* – в $(20,0 \pm 4,4) \%$. У групі неферментуючих грамнегативних бактерій *P. aeruginosa*

висівали в три рази частіше – $(15,3 \pm 3,9) \%$, ніж *Acinetobacter spp.* – $(5,8 \pm 2,5) \%$ ($p < 0,05$).

Неферментуючі грамнегативні бактерії *Acinetobacter spp.* та *P. aeruginosa* виділяються з ранових поверхонь хворих майже з однаковою частотою – $(13,8 \pm 3,6) \%$ та $(14,9 \pm 3,7) \%$ відповідно. Як і в інших досліджуваних біоматеріалах, серед мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*, домінувала *K. pneumoniae* – $(31,9 \pm 4,8) \%$ вилучених штамів ($p < 0,05$). Частота висівання штамів *Enterobacter* становила $(12,8 \pm 3,4) \%$. Лише в поодиноких випадках зустрічалися у матеріалі з ран *Proteus spp.* – $(3,2 \pm 1,8) \%$ та *E. coli* – $(1,10 \pm 1,08) \%$ ($p < 0,05$). Серед грампозитивних мікроорганізмів, ізольованих із ранових поверхонь ідентифіковано *S. aureus*, *S. epidermidis* і *S. saprophyticus*. Патогенні стафілококи домінували у цій групі коків, становлячи $(10,6 \pm 3,2) \%$ всього складу мікроорганізмів.

При порівнянні спектру збудників, які були ізольовані від хворих пульмонологічного відділення та ВАІТ, виявлено, 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. Виявлено достатньо високу частоту вилучення *S. aureus* $(31,8 \pm 5,7) \%$ в пульмонологічному відділі, яка в 3,4 рази перевищує аналогічний показник для ВАІТ, і не поступалася тут аналогічному показнику штамів клебсієл. У шість разів частіше у відділенні пульмонології порівняно з ВАІТ знаходили в матеріалі хворих *Enterobacter spp.* – $(18,3 \pm 4,8) \%$ на противагу $(3,3 \pm 1,3) \%$. Частота виявлення *Acinetobacter spp.* більш, ніж у два рази була вищою у ВАІТ порівняно з пульмонологічним відділенням ($(13,9 \pm 2,6) \%$ і $(6,1 \pm 3,0) \%$ відповідно), а кількість штамів *P. aeruginosa* – в 5,7 рази – $(17,2 \pm 2,8) \%$ і $(3,0 \pm 2,1) \%$ відповідно.

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

Культури *Acinetobacter spp.* були резистентними до цефалоспоринів III-IV покоління, окрім цефоперазону/сульбактаму, до якого $(18,8 \pm 9,8) \%$ штамів в 2015 році були чутливими. В цьому ж році залишилось $(20,0 \pm 10,3) \%$ штамів чутливими до імпенему та $(4,5 \pm 4,4) \%$ – до меропенему, хоча в 2013 році їх частка була в 1,5 та 3 рази більша відповідно. З фторхінолонів тільки гатифлоксацин був ефективним щодо $(9,1 \pm 8,7) \%$ ізолятів *Acinetobacter spp.* Найбільше чутливих штамів станом на 2015 рік залишалось до піперациліну/тазобактаму – $(36,4 \pm 14,1) \%$ та амікацину – $(26,7 \pm 11,4) \%$.

Відмічена найвища, у порівнянні з іншими досліджуваними антибіотиками, чутливість ізолятів *P. aeruginosa* до піперацилін/тазобактаму – $(33,3 \pm 27,2) \%$ чутливих штамів – у 2012 р., число яких збільшилося в 1,3 рази в 2015 р. – $(45,0 \pm 11,1) \%$ та амікацину, до якого чутливих штамів *P. aeruginosa* збільшилась з $(14,3 \pm 13,2) \%$ в 2012 р. до $(42,1 \pm 11,3) \%$ – в 2015р. Із 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±6,7) % чутливих ізолятів відповідно. Цефтазидим знизив свою ефективність за 4 роки у 2,5 рази: з (16,7±7,6) % до (6,7±6,5) %. Серед карбапенемів іміпенем проявив вищу інгібуючу здатність у порівнянні з меропенемом. У 2012 р. (25,0±21,6) % досліджуваних штамів *P. aeruginosa* були чутливими до нього, а в 2015 р., – (31,8±9,9) % зберігали чутливість до іміпенему. За 4 роки ефективність меропенему знизилася у 3,6 рази: в 2012 р. – (21,4±11,0) % чутливих ізолятів, в 2015 році – (5,9±5,7) %. До всіх досліджуваних фторхінолонів в 2015 році штами *P. aeruginosa* були резистентними.

На сьогодні стали виділяти чутливі штами *K. pneumoniae* до цефоперазону (в 2012 р. – 0,0 % чутливих варіантів, в 2013 р. – (2,8±2,8) %, в 2014 р. – (3,2±2,2) %, в 2015 р. – (5,2±2,5) %, до піперациліну/тазобактаму (в 2012 р. – 0,0 % чутливих штамів, в 2014 р. (50,0±20,4) % – помірно чутливих, в 2015р. – (25,0±5,4) % – чутливих) та до цефтазидиму (в 2012-2014 рр. – 0,0 % чуливих штамів, в 2015 р. – (10,4±4,4) %). Карбапенеми втратили свою ефективність: іміпенем – більш, ніж вдвічі за 2013-2015рр – з (39,1±10,2) % до (15,3±4,2) %, меропенем – в 5 разів за 2012-2015 рр. – з (50,0±12,5) % до (9,5±3,4) %. До фторхінолонів (3,3±2,3) % – (6,0±3,4) % штамів *K. pneumoniae* були чутливими в 2015 році. До амікацину станом на 2015 рік було більш, ніж половина чутливих варіантів – (60,3±5,5) %.

У порівнянні з іншими грамнегативними паличками, виділені культури *E. coli* були чутливішими до досліджуваних антибіотиків. Майже половина ізолятів *E. coli* характеризувалася чутливістю до амоксицилін/клавуланату (44,4±16,6) %, до піперацилін/тазобактаму (66,6±15,7) %, до цефепіму і цефоперазону – (22,2±13,8) % і (33,3±15,7) % відповідно. До іміпенему в 2015 році було вдвічі більше чутливих штамів *E. coli* (66,6±15,7) %, ніж до меропенему (33,3±15,7) %. Таку ж чутливість, як до іміпенему, ізоляти *E. coli* проявляли до амікацину. Найнижчу активність щодо штамів *E. coli* мали фторхінолони: 0,0 % – (22,2±13,8) % чутливих ізолятів.

Кількість оксацилінорезистентних штамів *S. aureus* збільшилась за досліджувані роки в 3,4 рази (з (12,5±9,8) % в 2012 році до (42,9±10,5) % – в 2015). У 2015 році з'явилося (40,0±10,4) % резистентних штамів до кларитроміцину, (20,0±8,9) % – (38,5±10,4) % – до фторхінолонів, (27,3±9,5) % – до лінезоліду, хоча в попередні роки всі штами *S. aureus* були чутливими до цих антибіотиків. Відмічено зниження резистентності *S. aureus* до кліндаміцину: з (50,0±15,1) % в 2012 році до (22,2±8,9) % – в 2015 р.

Ізольовані від хворих пульмонологічного відділення 4 клінічні штами *Acinetobacter spp.* були чутливішими до досліджуваних антибіотиків, ніж штами, виділені у ВАІТ, за виключенням гентаміцину, ципрофлоксацину та іміпенему, до яких вони були резистентними.

Майже всі досліджувані антибіотики (піперацилін/тазобактам, цефоперазон, меропенем, амікацин, гатифлоксацин, левофлоксацин) були ефективними проти штамів синьогнійної палички, виділених в пульмонологічному відділенні. Винятком були лише 2 препарати – цефепім та іміпенем, до яких були чутливими (11,8±5,8) % та (27,3±8,0) % культур відповідно. Висіянні 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.

Штами *Enterobacter spp.*, вилучені в пульмонологічному відділенні, були чутливішими до антибактеріальних препаратів, ніж аналогічні культури, отримані у ВАІТ. До антибіотиків, які впливають на синтез клітинної стінки (пеніциліни та цефалоспорицини) мали чутливість (66,7±13,6) % – (75,0±12,5) % культур.

Проти отриманих від хворих пульмонологічного відділення штамів *K. pneumoniae* всі запропоновані антибіотики були достатньо ефективними. Вони проявляли антибактеріальну активність у (69,2±10,1) % (цефтазидим) – 100,0 % (гентаміцин, офлоксацин) випадках. І, навпаки, висіяні від хворих у ВАІТ культури *K. pneumoniae*, часто були полірезистентними.

Всі досліджувані антибіотики були більш ефективними щодо штамів *S. aureus*, виділених від хворих пульмонологічного відділення, порівняно з аналогічними ізолятами, вилученими у ВАІТ. Винятком був моксифлоксацин, до якого було на 10 % менше чутливих штамів у пульмонологічному відділенні порівняно з ВАІТ.

Встановлено, що середній показник адгезії (СПА) грамнегативних паличок відповідав середньому рівню адгезивної активності. Штами *Acinetobacter spp.* та *K. pneumoniae* були найбільш адгезивні, їх середній показник адгезії сягав (2,9±1,2) (рис. 3). Найвищий показник адгезії бактеріальних клітин до еритроцитів був характерним для грампозитивних коків. СПА *S. aureus* сягав (4,9±2,2) та СПА *S. epidermidis* – (3,2±1,5) (рис.3). Порівняно з клінічними штамми мікроорганізмів інших родів, досліджувані культури *Enterobacter spp.* мали нижчу адгезивну активність (2,6±0,9). Більшість досліджуваних штамів (62,0 %) *Pseudomonas spp.* проявляли середню адгезивну активність, СПА *Pseudomonas spp.* склав (2,7±1,0). Адгезивна активність клінічних штамів, висіяних від хворих пульмонологічного відділення, була нижчою, ніж у культур, виділених від хворих у ВАІТ.

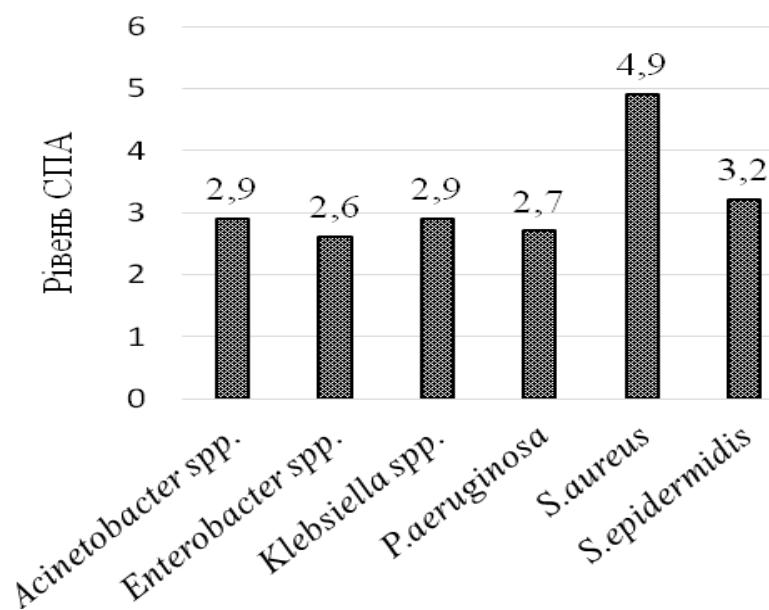


Рис. 3. Адгезивні властивості мікроорганізмів, виділених від хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ.

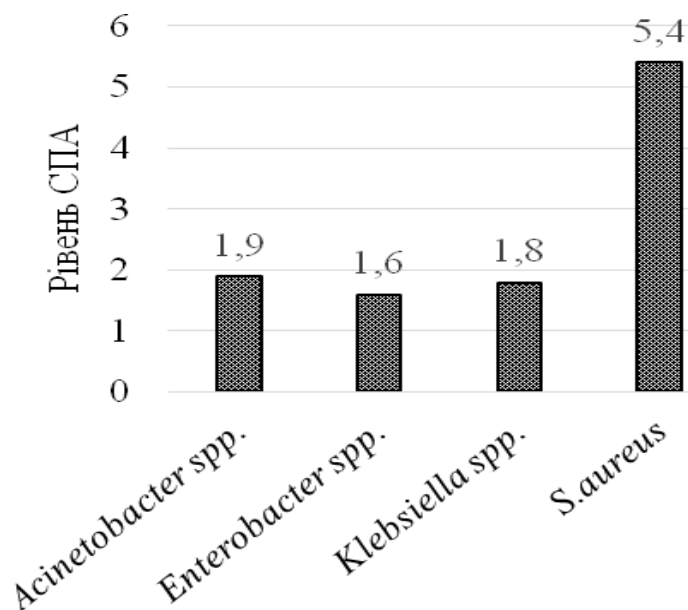


Рис. 4. Адгезивні властивості мікроорганізмів, виділених від хворих, які перебували на лікуванні у пульмонологічному відділенні.

Середні показники адгезії штамів *S. aureus*, отриманих від хворих обох відділень, практично не відрізнялись між собою і мали високу ступінь. Золотисті стафілококи, отримані від хворих пульмонологічного відділення мали СПА ($5,4 \pm 1,7$) (рис. 4). У порівнянні з грамнегативними паличками, вони проявляли вищу адгезивну активність.

У пульмонологічному відділенні всього досліджено адгезивні властивості 4 культур *Acinetobacter spp.* Їх СПА склав ($1,9 \pm 0,8$). Більше половини досліджених культур *K. pneumoniae* ($60,9 \pm 10,7$) % мали низьку адгезивну активність. Середній показник адгезії *K. pneumoniae* становив ($1,8 \pm 0,5$). СПА *Enterobacter spp.*, як і серед бактерій виділених у ВАІТ, виявився найнижчим і становив ($1,6 \pm 0,5$). Практично половина досліджуваних штамів ($(59,2 \pm 10,7)$ %) мали низьку адгезивну активність. По ($15,4 \pm 7,9$) % усіх ізольованих ентеробактерів були неадгезивними та середньоадгезивними (рис.4).

Відповідно до проведених досліджень нами було вивчено біологічні властивості мікроорганізмів та динаміку формування антибіотикорезистентності мікрофлори, виділеної від хворих, які перебували на апараті штучної вентиляції легень, у відділенні інтенсивної терапії. Встановлено значне домінування неферментуючих грамнегативних паличок та мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* в трахеальному аспіраті та інших біоматеріалах хворих. Виявлено високий рівень антибіотикорезистентності та середні показники адгезивної здатності досліджуваних штамів відділення інтенсивної терапії. Досліджено ефективність динамічного мікробіологічного моніторингу, здійсненого за допомогою моніторингової програми WHO-NET 5.1, щодо оптимізації емпіричної терапії хворих відділення інтенсивної терапії.

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±3,8) %, рідше – в рановому вмісті (49,0±5,2) %. Із ротоглоткових змивів ентеробактерії висівають в 1,3 рази частіше, ніж з трахеального аспірату – відповідно (67,9±3,7) % і (51,9±3,7) %. Неферментуючі грамнегативні бактерії найчастіше представлені в трахеальному аспіраті – (43,1±3,7) % зразків, вдвічі рідше – в сечі (21,1±4,4) %, найрідше – в змивах із ротоглотки ((19,5±3,1) %). Грампозитивні коки найчастіше колонізують рановий вміст ((22,3±4,3) %). Майже удвічі рідше вони представлені в змивах із ротоглотки – (12,6±2,6) %; у трахеальному аспіраті та сечі (5,0±1,6)-(6,0±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±9,7) % до 0,0 %); зменшення кількості випадків виділення *P. aeruginosa* з сечі (з (29,2±9,3) % до (9,1±5,4) %). Формування стійкого пулу госпітальних штамів дихальних шляхів відбувається за рахунок зростання частоти виявлення в трахеальному аспіраті *Acinetobacter spp.* (до (22,0±5,4) %); *K. pneumoniae* (з (26,8±8,7) % до (39,0±6,3) %, стійкої персистенції *P. aeruginosa* (23,3±8,3)– (23,7±5,5) %); збільшення кількості випадків контамінації ротоглоткових змивів штамами *K. pneumoniae* (з (37,5±8,6) % до (56,3±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±2,2) %, пульмонологічного відділення ((59,1±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 широкоживаних 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 – $(45,0 \pm 11,1)$ %); *Klebsiella spp.* (амікацин – $(60,3 \pm 5,5)$ %). 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., $(25,0 \pm 5,4)$ % – у 2015 р.).

5. Залежність антибіотикочутливості та адгезивної здатності мікроорганізмів свідчить, що клінічні штами мікроорганізмів у хворих пульмонологічного 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. aurei* 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено дослідження, статистичну обробку й аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

2. 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. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено дослідження, статистичну обробку й аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

3. 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. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено дослідження, статистичну обробку й аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

4. 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. (Здобувачем проведено збір та аналіз матеріалу, підготовлено статтю до друку).

5. 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. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено дослідження, статистичну обробку й аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

6. 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. (Здобувачем проведено збір та аналіз матеріалу, підготовлено статтю до друку).

7. Krasij N. Monitoring of antibiotic susceptibility of microbes isolated from the patients of Ternopil University Hospital in 2012 year / N. Krasij, S. Klymnyuk, A. Oliynik, O. Pokryshko // Człowiek I Zdrowie. – 2013. – № 4. – P. 26–29. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено дослідження, статистичну обробку й аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

8. 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, V.O. Pereviznyk, A. Slifirczyk, O.V. Yemiashev, N.I. Krasiy // Health Problems of Civilization. – 2016. – № 1 (10). – P. 5 – 9. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено дослідження, статистичну обробку й аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

9. 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»: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 19-20 травня 2011 р., : мат. конф. – Тернопіль, 2012. – С. 84–87 (Здобувачем проаналізовано аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку).

10. 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 : наук.-практ. конф., 22 квітня 2011 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2011. – С. 105–106. (Здобувачем проаналізовано аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку)

11. Савчук М. Адгезивність клінічних штамів антибіотикорезистентних організмів / М. Савчук, Н. Красій // XV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених : всеукр. наук.-практ. конф., 27–29 квітня 2011 р. : мат. конф. – Тернопіль, 2011. – С. 403. (Здобувачем проведено забір матеріалу від хворих, підготовлено тези до друку) .

12. 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»: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 травня 2012 р. : мат. конф. – Тернопіль, 2012. – С. 112–114 (Здобувачем проаналізовано аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку).

13. Красій Н. І. Спектр умовнопатогенних мікроорганізмів, виділених від хворих у Тернопільській університетській лікарні / Н.І. Красій, С.І. Климнюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова LIX наук.-практ. конф., 18 червня 2013 р. : зб. мат. конф. - Тернопіль. – С. 159 (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено дослідження, статистичну обробку й аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку).

14. Красій Н.І. Антибіотикочутливість бактерій, ізольованих із клінічного матеріалу / Н.І. Красій // Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 25-26 квітня 2013 р. : зб. мат. конф. – Тернопіль, 2013. – С. 92.

15. 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. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено дослідження, аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку)

16. 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 :

наук.-практ. конф., 25 квітня 2014 р. : зб. мат. конф. – Тернопіль, 2014. – С. 88–89. (Здобувачем проведено дослідження, статистичну обробку й аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку).

17. Красій Н.І. Антибіотикочутливість умовнопатогенних мікроорганізмів, виділених у відділенні інтенсивної терапії Тернопільської університетської лікарні / Н.І. Красій, О.В. Покришко, С.І. Климнюк // Фармацевтична мікробіологія і клінічна лабораторна діагностика : міжнар. наук.-практ. конф., 27-28 листопада 2014 р. : мат. конф. – Харків, 2014. – С. 14–15. (Здобувачем проведено дослідження, статистичну обробку й аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку).

18. Красій Н.І. 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 наук.-практ. конф., 17 червня 2015 р. : мат. конф. – Тернопіль, 2015. – С. 234–235. (Здобувачем проведено мікробіологічні дослідження, аналіз отриманих даних, підготовлено матеріали до друку).

19. 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 : наук.-практ. конф., 23 квітня 2015 р. : зб. мат. конф. – Тернопіль, 2015. – С. 120–121. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено дослідження, аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку).

20. 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 наук.-практ. конф., 15 червня 2016 р. : зб. мат. конф. - Тернопіль. – С. 113 (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено дослідження, статистичну обробку й аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку).

АНОТАЦІЯ

Красій Н.І. Біологічні властивості та динаміка формування антибіотикорезистентності мікроорганізмів у хворих зі штучною вентиляцією легень – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 - мікробіологія. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2016.

Дисертація присвячена вивченню біологічних властивостей клінічних штамів умовнопатогенних мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*, неферментуючих грамнегативних бактерій – *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, роду *Staphylococcus*, виділених від хворих відділення анестезіології та інтенсивної терапії. Наведено результати досліджень особливості спектру мікроорганізмів хворих зі штучною вентиляцією легень відділення інтенсивної терапії. Доведено

вплив тяжкості стану хворих на формування їх мікробного пейзажу. За допомогою програми WHONET 5.1 здійснено мікробіологічний моніторинг антибіотикочутливості виділених клінічних штамів. Оптимізовано перелік антибактеріальних препаратів для емпіричної терапії хворих. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між антибіотикорезистентністю та адгезивною здатністю мікроорганізмів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, адгезивність, умовно-патогенні мікроорганізми, відділення інтенсивної терапії.

АННОТАЦИЯ

Красий Н.И. Биологические свойства и динамика формирования антибиотикорезистентности микроорганизмов у больных с искусственной вентиляцией легких – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.07 – микробиология. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2016.

Диссертация посвящена изучению биологических свойств клинических штаммов условнопатогенных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, рода *Staphylococcus*, выделенных от больных отделения интенсивной терапии. Приведены результаты исследований спектра микроорганизмов больных с искусственной вентиляцией легких отделения интенсивной терапии. Доказано влияние тяжести состояния больных на формирование их микробного пейзажа. С помощью программы WHONET 5.1 осуществлено микробиологический мониторинг антибиотикочувствительности выделенных клинических штаммов. Оптимизирован перечень антибактериальных препаратов для эмпирической терапии больных. Установлена прямая корреляционная связь между антибиотикорезистентностью и адгезивной способностью микроорганизмов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, адгезивность, условно-патогенные микроорганизмы, отделение интенсивной терапии.

SUMMARY

Krasij N. Biological properties and dynamics of forming antibioticresistance of microorganisms in patients at the Artificial Mechanical Lung Ventilation – Manuscript.

Dissertation for the scientific degree degree of the candidate of medical sciences, speciality 03.00.07 – microbiology. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2016.

The dissertation is dedicated to the study biological properties of opportunistic microorganisms belonging of *Enterobacteriaceae* family, gram-negative nonfermenting bacteria – *Acinetobacter spp.* and *P. aeruginosa*, genus *Staphylococcus*, isolated from

patients admitted in intensive care unit (ICU). Results of investigations microorganisms spectrum that colonized ICU patients was demonstrated, comparative analysis with microbial landscape of pulmonary department patients was performed. Microbiological antibiotics-sensitivity monitoring by isolated strains in the both departments dynamics 2012 - 2015 years was carried out. The adhesive properties of clinical strains was studied. It was established a direct correlation between antibiotic resistance and adhesiveness of microorganisms.

Based on the analysis it has been shown that most common isolated microorganisms from various specimens were the representatives of *Enterobacteriaceae* family, regardless of where sampling. Most of these microorganisms during the 2012-2015 period were in specimens of urine – (72.9±3.8) %, the least (1.5 times) – in wounds specimen (49.0±5.2) %. From oropharyngeal washouts these microorganisms were seeded in 1.3 times more than the tracheal aspirate (respectively (67.9±3.7) % and ((51.9±3.7) %). Non fermentation Gram-negative bacteria most often have been presented in the tracheal aspirate (on average (43.1±3.7) % of samples), less often – highlighted of the oropharynx washouts (average (19.5±3.1) %). It was noted the negative trend of growth rate of *Acinetobacter spp.* strains detection from tracheal aspirate: in 2012 they were not were seeded, but up to 2015 their frequency allocation has increased to (22.0±5.4) %. Gram-positive cocci most often had colonized wound content, frequency of observing in this material had an average (22.3±4.3) %. Almost half rarely they have been represented in the washouts of the oropharynx (12.6±2.6) %.

It had been shown nonfermenting Gram-negative bacteria (*Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*) colonized the lower respiratory tract of artificial ventilated patients in 2.2 times more often than upper respiratory tract of patients from pulmonary department.

Analysis of the spectrum of pathogens that had been isolated from patients with pulmonary department and ICU should be noted that in the samples isolated in both departments strains of *K. pneumoniae* were dominated: (53.3±3.7) % – in ICU and (31.8±5.7) % – in the pulmonary department.

The strains of *Acinetobacter spp.* had the highest susceptibility to piperacillin/tazobactam (36.4±14.1) % in 2015. Strains of *Acinetobacter spp.* were resistant to cephalosporins III-IV generation except cefoperazone / sulbactam, which was effective for (18.8±9.8)% of strains in 2015. Strains susceptibility to imipenem was (20.0±10.3) %, to meropenem – (4.5±4.4) %. Seen over 2015 ceftazidime and cefepime, fluoroquinolones (ciprofloxacin and levofloxacin) were ineffective against *Acinetobacter spp.*, in (90.0±6.7) % – against *P. aeruginosa*, in (89.6±4.4) % – (95.7±2.4) % – against *K. pneumoniae*. The stains of *K. pneumoniae* had demonstrated the highest susceptibility to amikacin (60.3±5.5) %. In comparison with other antibiotics piperacillin / tazobactam had been the most effective for *P. aeruginosa*. (33.3±27.2) % of these strains were susceptible to this antibiotic in 2012. In 2015 the number of sensitive strains of *P. aeruginosa* increased 1.3 times and became (45.0±11.1) %. To amikacin in 2012 there were (14.3±13.2) % susceptible strains of *P. aeruginosa* and their number increased up to (42.1±11.3) % in 2015. *K. pneumoniae* had been demonstrated the highest susceptibility to amikacin – (60.3±5.5) %, the lowest – to fluoroquinolone (3.3 ± 2.3) % – (6.0 ± 3.4) %. (9.5±3.4) % – (15.3±4.2) % strains of *K. pneumoniae* were susceptible to

carbapenems. It were characterized (44.4±16.6) % strains of *E. coli* by susceptibility to amoxicillin / clavulanate, (66.6 ± 15.7) % – to piperacillin / tazobactam, cefepime and cefoperazone – (22.2±13.8) % and (33.3±15.7) %, respectively. In 2015 (66.6±15.7) % of strains of *E. coli* were susceptible to imipenem, this susceptibility was greater twice than it was to meropenem – (33.3±15.7) %. The lowest activity against strains of *E. coli* was to fluoroquinolones (0.0 % – (22.2±13.8) % susceptible isolates). *S. aureus* remains sensitive to the linezolid, fluoroquinolones, clindamycin at (72.7±9.5) % – (80.0±8.5) % of cases. Adhesiveness of Gram-negative bacterial strains, isolated from patients in pulmonary department, was lower than in strains isolated from patients in the ICU (average index of adhesiveness 1.6 – 1.9 and 2.6 – 2.9 respectively). Strains of *Acinetobacter spp.* and *K. pneumoniae* were more adhesive than other Gram-negative bacteria which were isolated from patients in ICU. Their average index of adhesiveness was (2.9±1.2). The highest bacterial cells adhesion to erythrocytes was characteristic of gram-positive cocci. The *S. aureus* average index of adhesiveness was (4.9±2.2). Strong correlation between investigated isolated bacterial resistance to antibiotics and adhesive abilities has been determined.

Based on microbiological monitoring conducted by using WHO-NET 5.1, a list of antibiotics for the empirical treatment of patients had been optimized.

Key words: antibiotic resistance, adhesiveness, opportunistic microorganisms, Intensive Care Unit.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВДНЗ	–	вищий державний навчальний заклад
ВАІТ	–	відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ДВНЗ	-	Держаний вищий навчальний заклад
ІПМД	–	інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги
КЗ ТОР	–	Комунальний заклад Тернопільської обласної ради
СПА	–	середній показник адгезії
ШВЛ	–	штучна вентиляція легень
WHO-NET	–	World Health Organization National Electronic Network

Підписано до друку 27.12.2016 р. Замовл. №984.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

