

ЧУВСТВИТЕЛНОСТ И РЕЗИСТЕНТНОСТ НА НАЙ-ЧЕСТИТЕ ГРАМ(–) И ГРАМ(+) ПРИЧИНИТЕЛИ НА УРОИНФЕКЦИИ ПРИ БЪБРЕЧНОТРАНСПЛАНТИРАНИ РЕЦИПИЕНТИ

Б. Златков¹, Ж. Филипов¹, Е. Паскалев¹, Б. Маркова², Ю. Мартева-Проевска² и А. Колевски²

¹Клиника по нефрология и трансплантация, ²Централна лаборатория по микробиология
УМБАЛ „Александровска“ – София

SENSITIVITY AND RESISTANCE OF THE MOST COMMON GRAM-NEGATIVE AND GRAM-POSITIVE PATHOGENS OF URINARY TRACT INFECTIONS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

B. Zlatkov¹, Zh. Filipov¹, E. Paskalev¹, B. Markova², Yu. Marteva-Proevska² and A. Kolevski²

¹Clinic of Nephrology and Transplantation, ²Central Laboratory in Microbiology
UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia

Резюме:

Уроинфекциите при бъбречнотрансплантирани реципиенти са едно от най-честите усложнения при бъбречна трансплантация – от 30 до 80%. Целта на проучването е да се направи анализ на чувствителността и резистентността към антибиотици на най-често срещаните причинители на уроинфекциите – Enterobacteriacee и Enterococcus sp. при трансплантирани реципиенти, наблюдавани в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ „Александровска“. Общият брой изследвани пациенти е 366 – мъже 228 (62,30%) и жени 138 (37,70%). Общият брой изследвани урини е 829, от тях положителни 203 (24,29%), отрицателни 606 (73,10%) и замърсени 20 (2,41%). Най-честите причинители на уроинфекциите при трансплантирани реципиенти в нашето проучване са Грам(–) бактерии – 63,80%, от тях най-чести са Enterobacteriacee – 93,28%. Грам(+) бактерии се срещат в 28,09% от случаите, от тях най-чести са Enterococcus sp. – 67,79%. От тях най-важно значение имат E. faecalis и E. faecium. Най-често изолираните бактерии в нашето проучване от клас Enterobacteriacee показват най-висока чувствителност към карбапенемите (Imepenem, Meronem) и аминогликозиди (Amikacin) – почти 100%, висока чувствителност тези причинители имат към цефалоспорините от втора и трета генерация, а най-ниска чувствителност се наблюдава към аминопеницилините (Ampicillin) – под 20%. От Гр(+) бактерии най-често срещаните са – E. faecalis и E. faecium, имат най-голяма чувствителност към Linezolid, Vankomycin и Teicoplanin – 100%. Висока е чувствителността – 80%, на тези бактерии към аминопеницилините (Ampicillin). Най-ниска чувствителност те имат към Erytromycin и Tetracikline – под 17,5%. Изборът на най-подходящия антибиотик за лечение на уроинфекциите при трансплантирани реципиенти е изключително важен, тъй като тези заболявания могат да протекат асимптомно във връзка с прилането на имunosупресивна терапия. Те могат да прераснат в остър пиелонефрит в различни периоди след бъбречната трансплантация, а оттам да доведат до напълно разгърната картина на уросепсис. По този начин пикочните инфекции са важен рисков фактор за влошаване функцията на трансплантата, както и да предразположат към развитие на реакция на отхвърляне.

Ключови думи:

бъбречна трансплантация, уроинфекции, антибиотици, чувствителност и резистентност

Адрес за кореспонденция:

Д-р Борелли Златков, Клиника по нефрология и трансплантация,
УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София,
тел. 02 9230233, e-mail: dok_zlatkov@abv.bg

имуносупресия [5]. Патогенните бактерии, причиняващи уроинфекции, са същите по вид, както при нативните бъбреци и пикочните пътища на общата популация, но с известно различие в тяхната честота.

Инфекциите на пикочния тракт, появили се през първите няколко месеца след трансплантацията, трябва да бъдат лекувани агресивно, защото често се асоциират с тежък остър пиелонефрит, сепсис и хронифициране. Агресивността в терапията включва както бактериалната чувствителност, така и особено важната по-голяма продължителност. Тези инфекции могат да се асоциират още с дисфункция на трансплантата, като могат да предразположат към реакция на отхвърляне. Лечението на бързо развитите се в ранния посттрансплантационен период пикочни инфекции, асоциирани с бактериемия или пиелонефрит, трябва да започне с парентерални антибиотици и да се продължи с орални, базирани на доказаната чувствителност на етиологичния фактор, в продължение на 2 до 6 седмици. Дълъг курс на лечение е индикиран при пациенти с анатомични абнормности или неврогенен пикочен мехур. Пикочни инфекции, развиващи се при амбулаторни пациенти през първите три месеца след трансплантацията, е желателно да бъдат третирани чрез дълги курсове с орални антибиотици – до 6 седмици. Краткият 10-14-дневен курс обикновено е асоцииран с висока честота на рецидиви. Три до шест месеца след трансплантацията повечето бенигнени пикочни инфекции са клинично подобни на тези в общата човешка популация и те могат да бъдат третирани чрез конвенционален 10-14-дневен курс на лечение с орални антибиотици. Терапията с единична доза на някои пикочни инфекции при бъбречнотрансплантирани пациенти е не препоръчителна и води до незадоволителен ефект – обикновено до рецидив. Появата на предразполагащи фактори за уроинфекции, особено развитието на уростаза и урологично манипулиране, може да бъде повод за започване на антибиотична профилактика. Изборът на най-подходящия антибиотик е от изключителна важност за изхода от лечението на уроинфекциите. Затова изучаването на причинителите на уроинфекциите, тяхната чувствителност и резистентност към най-често използваните антимикробни средства има основна роля при подхода и поведението на лекуващия екип.

Целта на проучването е да се направи характеристика на чувствителността и резистентността на най-често срещаните Гр(-) и Гр(+) причинители на инфекциите на пикочния тракт при пациенти с бъбречна трансплантация към най-често използваните антибиотици.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването обхваща 366 бъбречнотрансплантирани пациенти, наблюдавани и лекувани в Клиниката по нефрология и трансплантация при УМБАЛ „Александровска“ за период от осем месеца на една календарна година – 01.01.-31.08.2012 г. Общите данни за пациентите са представени на табл. 1.

Таблица 1. Общи данни за пациентите

Мъже : жени	Възраст	Продължителност на трансплантацията в месеци
62,30%:37,7%	47 г.	37 ± 9
	от 17 до 77 г.	max. 312

Общият брой изследвани пациенти е 366, от тях мъже 228 (62,30%), жени 138 (37,70%). Общият брой изследвани урини е 829, от тях положителни 203 (24,29%), отрицателни 606 (73,10%), замърсени 20 (2,41%).

Най-честите причинители на уроинфекциите при трансплантирани болни в нашето проучване са Грам(-) бактерии – 63,80%, от тях най-разпространени Enterobacteriaceae 93,28%.

Грам(+) бактерии се срещат при 28,09% от болните, от тях най-чести са Enterococcus sp. – 67,79%, сред които с най-важно значение са E. faecalis и E. faecium.

Имуносупресивната терапия на пациентите се провежда с кортикостероиди, CellCept (Mykofenolate Mofetil), Myfortik (Mycophenolate sodium), Sandimun Neoral, Certikan (Everolimus), Tacrolimus (Prograf), Sirolimus (Rapamune) в различни комбинации.

Пикочните инфекции са доказани при сигнификантна бактериурия в съчетание с дизурия, фебрилитет, уростаза, както и при рутинни прегледи на бъбречнотрансплантираните болни с оглед уточняване на състоянието и прецизиране на терапията. Лечението е осъществявано както амбулаторно, така и стационарно, в зависимост от конкретните случаи и съответните показания. Провеждани са комплекс от лабораторни изследвания на урина и кръв за характеризиране на бъбречна функция, параклинични изследвания – ехография, както и изследвания за придружаващи хронични вирусни инфекции – вирусен хепатит тип В, тип С, цитомегаловирусна инфекция.

От изследваните уринни проби са изолирани общо 210 щамове. В случаите, когато даден щам е изолиран в повече от една проба на пациент, дублиращите се резултати са изключени при статистическата обработка на данните. За идентифициране на изолираните щамове са използ-

вани конвенционални биохимични методи, автоматизирани и полуавтоматизирани системи за биохимична идентификация – miniApi (bioMerieux, France) и BBL Crystal (BD). Антибиотичната чувствителност е определена чрез дисково дифузионен метод, съгласно използвания в България CLSI стандарт [1].

Анализът на данните за антибиотичната чувствителност е извършен с помощта на програма WHONET, версия 5.6.

Статистическата обработка е направена на персонален компютър при използване на програма Microsoft Excel, като са приложени вариационен и корелационен анализ, таблици за сравняване на резултатите, както и рангов анализ за разграничаване на рязко отличаващите се случаи.

РЕЗУЛТАТИ

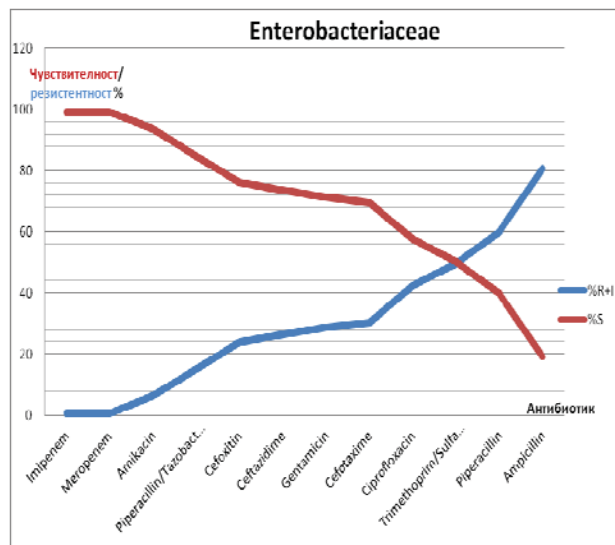
Най-често изолираните бактерии в нашето проучване от клас Enterobacteriaceae показват най-голяма чувствителност към карбапенеми: Imipenem – 99,2%, при резистентност само 0,8%, Meropenem – чувствителността е също 99,2% при резистентност 0,8%. За аминогликозиди (Amikacin) – чувствителност – 93,6%, резистентност – 6,4%. Висока чувствителност се наблюдава при протектирани с бета-лактамазен инхибитор широкоспектърни пеницилини: Piperacillin/Tazobactam – 84,8%, и ниска резистентност – 15,2%.

За Cefazidime чувствителност – 73,6% при резистентност – 26,4%. При Cefotaxim чувствителност – 69,6%, резистентност – 30,4%. При втора генерация цефалоспорини (Cefoxitin) – чувствителността на Enterobacteriaceae е 76%, резистентността – 24%.

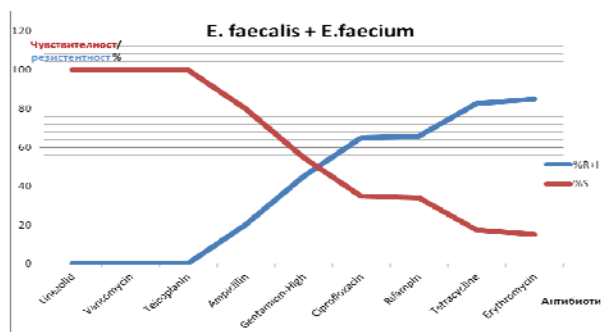
Към Trimetoprim/Sulfametoxazol чувствителността е 50,4% при резистентност 49,6%. За Ciprofloxacin чувствителността на Enterobacteriaceae е 57,6% при резистентност 42,4%, а най-малка чувствителност имат към аминопеницилините (Ampicillin) – 19,2%, при резистентност 80,8%.

Обобщено данните са представени на фиг. 1.

От Gr(+) бактерии най-често срещаните се Enterococcus spp. с представители E. faecalis и E. faecium имат най-голяма чувствителност към Linezolid, Vancomycin и Teicoplanin – 100%, резистентност 0%. Висока чувствителност имат тези микроорганизми към Ampicillin – 80%, резистентност – 20%. Към Ciprofloxacin чувствителността е сравнително ниска – 35%, при висока резистентност – 65%. Най-ниска чувствителност тези бактерии имат към Erythromycin – 15%, и Tetracycline – под 17,5%. Тези данни са представени обобщено на фиг. 2.



Фиг. 1



Фиг. 2

Изборът на най-подходящия антибиотик е от изключителна важност за изхода от лечението на уроинфекциите. Затова изучаването на причинителите на уроинфекциите, тяхната чувствителност и резистентност към най-често използваните антимиотични средства има основна роля при подхода и поведението на лекуващия екип. Изборът на най-подходящия антибиотик и адекватното лечение на уроинфекциите при трансплантирани реципиенти са изключително важни, тъй като тези заболявания могат да протекат асимптомно във връзка с прилането на имunosупресивна терапия. Те могат да прераснат в остър пиелонефрит през различни периоди след бъбречната трансплантация, а оттам да доведат до напълно разгърната картина на уросепсис. По този начин пикочните инфекции са важен рисков фактор за влошаване функцията на трансплантата, както и за предразположението му към реакция на отхвърляне. Поведението за продължителна профилактика и антибактериална терапия при реципиенти с уроинфекции е дискуссионно.

ОБСЪЖДАНЕ

Инфекциите на уринарния тракт са най-честите инфекции при бъбречнотрансплантирани реципиенти. В потвърждение на това е фактът, че от всички, включени в изследването бъбречнотрансплантирани реципиенти, почти една четвърт – 24,9%, са с установена уроинфекция, доказана чрез микробиологично изследване. Този резултат е по-нисък от посочваната от други автори честота – от 30 до 80%, което говори за адекватно поведение при проследяването, профилактиката и лечението на тези пациенти. Най-често изолираните бактерии в нашето проучване от клас Enterobacteriaceae показват най-голяма чувствителност към Imipenem, Carbapenem и аминогликозиди – почти 100%, високочувствителни са към Piperacillin/Tazobactam – 84,5%, сравнително високочувствителни са към цефалоспоринови втора и трета генерация – 69,6-76%, а най-ниска е чувствителността към синтетичните пеницилини (Ampicillin) под 20%. При резистентност над 80%.

От получените резултати в проучването прави впечатление фактът, че най-често изолираните Gr(-) и Gr(+) причинители на уроинфекциите при трансплантирани реципиенти имат изключително голяма чувствителност – почти 100%, към Imipenem и Carbapenem (Meropenem) и много ниска до нулева резистентност. Това може да се обясни с по-рядката употреба на тези АБ, обусловена от по-скорошното им влизане в клиничната практика, както и с по-високата им себестойност.

Висока е и чувствителността на Gr(-) бактерии към аминогликозиди (Amikacin), доближаваща се към 90-100%, което също може да се обясни с по-рядката им употреба при уроинфекциите във връзка с тяхната висока нефротоксичност.

Сравнително висока е чувствителността на Gr(-) причинители към цефалоспоринови втора и трета генерация (Cefoxitin, Cefotaxim и Ceftazidime). Този факт, сравнително ниската им себестойност, както и ниската им нефротоксичност, ги правят средство на избор при лечението на уроинфекциите при трансплантирани болни.

Към хинолоните (Ciprofloxacin) Gr(-) причинители имат средно висока както чувствителност, така и резистентност.

Средно висока до ниска е чувствителността и висока резистентността (около 50%) на най-честите Gr(-) причинители към сулфонамиди (Trimetoprim/Sulfamethoxazol), което обяснява факта, че след бъбречна трансплантация по отношение на Pneumocystis jirovecii не може да

се използва за профилактика на най-често срещаните бактериални инфекции при трансплантирани болни [13].

Екстремно ниската чувствителност на Gr(-) причинители към аминопеницилините (Ampicillin) прави употребата им много ограничена в лечението на тези заболявания.

При Gr(+) E. faecalis и E. faecium най-висока е чувствителността – 100%, към Linezolid, Vancomycin и Teicoplanin, а резистентността е 0%. Тук прави впечатление високата чувствителност, която имат тези микроорганизми към аминопеницилини (Ampicillin) – 80%, резистентност 20%, което прави тези антибиотици средство на избор при лечението на уроинфекции, причинени от тези бактерии.

Към Ciprofloxacin чувствителността е сравнително ниска – 35%, при висока резистентност – 65%.

Най-ниска чувствителност тези бактерии имат към Erythromycin – 15%, и Tetracycline – под 17,5%.

ИЗВОДИ

1. Най-често изолираните причинители на уроинфекциите при трансплантирани реципиенти – Gr(-) микроорганизми, включващи най-често изолирания клас – Enterobacteriaceae, имат изключително висока чувствителност – почти 100%, към карбапенеми – Imipenem и Meropenem.

2. Висока е чувствителността на Gr(-) бактерии и към аминогликозиди (Amikacin), доближаваща се към 90-100%, което може да се обясни с по-рядката им употреба при уроинфекциите във връзка с тяхната висока нефротоксичност.

3. Сравнително висока е чувствителността на Gr(-) причинители към цефалоспоринови втора и трета генерация (Cefoxitin, Cefotaxim, Ceftazidime). Това ги прави средство на избор при лечението на уроинфекциите при трансплантирани реципиенти.

4. При Gr(+) бактерии – E. faecalis и E. faecium, най-висока е чувствителността – 100%, към Linezolid, Vancomycin и Teicoplanin. Установихме висока чувствителност към аминопеницилини (Ampicillin) – 80%. Това прави тези АБ средство на избор при лечението на уроинфекции, предизвикани от Gr(+) бактерии.

5. Към хинолоните (Ciprofloxacin) чувствителността на E. faecalis и E. faecium е сравнително ниска – 35%. Използването на Ciprofloxacin за профилактика на уроинфекциите с посочените причинители без микробиологично доказване е дискусивно.

Библиография

1. Груев, И. Пикочни инфекции. – В: Клинична нефрология, С., Мед. и физк., 1990, 213-232.
2. Паскалев, Е. и сътр. Уроинфекции при пациенти с бъбречна трансплантация. – Нефрол., хемодиал. и трансплант., 8, 2002, № 14.
3. Agudo, J. M. et al. Corinebakterium urealytikum: A new and threatening pathogen for the renal transplant patient. – Transplant. Proc., 25, 1993, № 6, 1493-1494.
4. Dummer, J. S. Pneumocystis carinii infections in transplant recipients. – Semin. Respir. Infect., 5, 1990, № 3, 50-57.
5. Kubak, M. B. et C. D. Holt. Infections complications of kidney transplantation and their management. – In: Handbook of Kdney Transplantation, G. M. Danovitch. (Ed.). 2 ed., Boston, A Little, Brown, 1996, 187-213.
6. Fox, B. C. et al. A prospective randomized, double-blind study of trimethoprim-sufamethoxazole, effects on the microflora, and cost-benefit profilaxis. – Am. J. Med., 89, 1990, № 3, 255-274.
7. Hernandez, P. G. et al. Usefulness of norfloxacin profilaxis in late recurrent urinary tract infection after renal transplantation. – Nefron, 54, 1990, № 2, 193-194.
8. Hibberd, P. L., N. E. Tolkoff-Rubin et M. Doran. Trimethoprim-sufamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. – Online J. Curr. Clin. Trials Doc., 1992, № 15.
9. Rubin, R. H. Infectious disease complications of renal transplantation. – Kidney Int., 1, 1993, № 44, 221-236.
10. Rubin, R. H. et N. E. Tolkoff-Rubin. Antimicrobial strategies in the care of organ transplant recipients. – Antimicrob. Agents Chemother., 1993, № 3, 619-624.
11. Weiland, D. et al. Aspergillosis in 25 renal transplant patients. – Ann. Int. Med., 192, 1980, № 2, 373-378.
12. Yong, L. S. Antimicrobial profilaxis against infection in neutropenic patients. – J. Infect. Dis., 147, 1983, № 3, 611-614.
13. Sæmann, M. et H. Horl. Urinary tract infection in renal transplant recipients. – Eur. J. Clin. Invest., 38, 2008, Suppl. 2, 58-65.
14. Green, H. et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. – Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 32, 2013, № 1, 127-131.
15. Maraha, B. et al. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. – Clin. Microbiol. Infect., 7, 2001, 619-625.
16. Martinez-Marcos, F. et al. Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. – Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 13, 1994, № 12, 1023-1028.
17. Nicolle, L. E. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. – Clin. Infect. Dis., 40, 2005, № 5, 643-654.
18. Nicolle, L. E. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. – Infect. Dis. Clin. North Am., 17, 2003, № 2, 367-394.
19. Samra, Z. et al. Outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae producing KPC-3 in a tertiary medical centre in Israel. – Int. J. Antimicrob. Agents, 30, 2007, № 6, 525-529.
20. Moradi, M. et al. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. – Urol. J., 2, 2005, № 1, 32-35.
21. El Amari, E. B. et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. – Nephrol. Dial. Transplant., 26, 2011, № 12, 410.

Постъпила за печат на 3 януари 2013 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.00 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.