

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.62-002-022-078-085.281:579.55

Филимонова О.Ю.<sup>1\*</sup>, Столярова Л.Г.<sup>1</sup>, Сидоренко С.В.<sup>3,4</sup>, Ротт И.М.<sup>2</sup>, Лысенко Т.И.<sup>2</sup>, Нархова Т.В.<sup>2</sup>, Дмитриева В.А.<sup>2</sup>, Головенко Г.И.<sup>2</sup> Власова И.В.<sup>1</sup>, Сафонова Т.Б.<sup>1</sup>, Тараненко Л.А.<sup>1</sup>

## ВИДОВОЙ СОСТАВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОСНОВНЫХ УРОПАТОГЕНОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ В МОСКВЕ, 2013 Г.

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», кафедра микробиологии, 125993, г. Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ ДЦЛИ ДЗМ, отдел клинической микробиологии, г. Москва; <sup>3</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций, 197022, г. Санкт-Петербург; <sup>4</sup>Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург

*В данной публикации представлены результаты изучения спектра возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в Москве и распространения среди них антибиотикорезистентности к антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения указанной патологии.*

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей; чувствительность к антибиотикам; возбудители.

**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 58–61.

Filimonova O.Yu.<sup>1</sup>, Stolyarova L.G.<sup>1</sup>, Sidorenko S.V.<sup>3,4</sup>, Rott I.M.<sup>2</sup>, Lysenko T.I.<sup>2</sup>, Narkhova T.V.<sup>2</sup>, Dmitrieva V.A.<sup>2</sup>, Golovenko G.I.<sup>2</sup>, Vlasova I.V.<sup>1</sup>, Safonova T.B.<sup>1</sup>, Taranenko L.A.<sup>1</sup>

THE SPECIES COMPOSITION OF AGENTS OF COMMUNITY-ACQUIRED INFECTIONS OF URINARY TRACTS AND SENSITIVITY OF MAIN UROPATHOGENS TO ANTIBACTERIAL PREPARATIONS IN MOSCOW IN 2013

<sup>1</sup>The Russian medical academy of post-graduate education of Minzdrav of Russia, 123995 Moscow, Russia; <sup>2</sup>The diagnostic center of laboratory analysis of the health department of Moscow, Russia; <sup>3</sup>The research institute of children infections, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup>The I.I. Mechnikov Northern-West state medical university, St. Petersburg, Russia

*The article presents the results of analysis of spectrum of agents of community-acquired infections of urinary tracts in Moscow. The prevalence of resistance these infections to antibiotics applied in treatment of the mentioned pathology are considered.*

**Key words:** infection; urinary tracts; sensitivity to antibiotics; agents

**Citation:** Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (10): 58–61. (in Russ.)

**Введение.** Инфекции мочевых путей (ИМП) – общий термин, охватывающий широкий круг заболеваний, связанных с инфекцией мочевого тракта начиная с уретры и заканчивая почками.

В соответствии с клинической классификацией Европейской ассоциации урологов [1] ИМП разделяют на:

- острую неосложненную инфекцию нижних мочевых путей (цистит);
- неосложненный пиелонефрит;
- осложненную ИМП (с пиелонефритом или без);
- уросепсис;
- уретрит;
- мужские генитальные инфекции ( простатит, эпидидимит, орхит).

К неосложненным относятся заболевания при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи и структурных изменений в мочевыводящих путях, а также у пациентов без сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать негативное влияние на исход воспалительного процесса [2, 4].

В подавляющем большинстве случаев возбудителями неосложненной инфекции как верхних, так и нижних мочевых путей являются грамотрицательные энтеробактерии. Для подбора оптимальной эмпирической терапии неосложненных (внебольничных) ИМП чрезвычайно важно знать региональные особенности возбудителей и их чувствительность к применяемым препаратам.

Цель исследования – изучение спектра возбудителей внебольничных ИМП в Москве и распространение среди них антибиотикорезистентности к антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения указанной патологии.

**Материалы и методы.** Проведено микробиологическое исследование 1069 образцов мочи от амбулаторных пациентов, поступивших в течение месяца в микробиологическую лабораторию консультативно-диагностического центра ЮАО г. Москвы.

Выявление возбудителей, получение чистых культур, их идентификацию, оценку клинической значимости осуществляли общепринятыми методами.

Чувствительность к антибактериальным препаратам устанавливали количественным методом путем определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата методом микроразведений в бульоне с помощью бактериологического анализатора WalkAway – 40/96. Результаты интерпретировали в соответствии с рекомендациями CLSI (2010) [1, 4].

Среди поступивших образцов 889 получены от женщин и 180 – от мужчин. В таблице представлены диагнозы, которые указывались в сопроводительных документах.

В большинстве случаев диагноз имел общую формулировку – ИМП, которая не несет информации о заболевании, что затрудняет мониторинг антибиотикорезистентности возбудителя в зависимости от локализации процесса. С диагнозом пиелонефрита было 23,9% образцов, цистита – 16,1% и бактериурии – 15,1%.

При посеве на селективные среды в 41,7% случаев микрофлора не выявлена, в 31,5% образцов наблюдался рост в больших количествах трех различных видов микроорганиз-

Для корреспонденции: Филимонова Ольга Юрьевна, omega8@bk.ru

For correspondence: Filimonova O.Yu., omega8@bk.ru

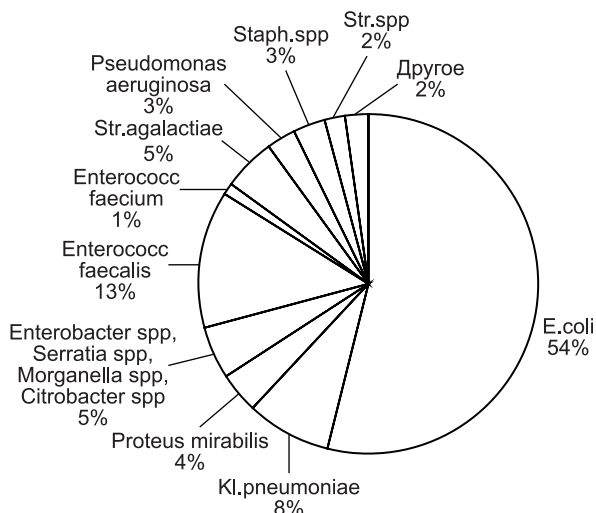


Рис. 1. Видовой состав возбудителей инфекций МВП, Москва, 2013.

мов и более, что оценено как подозрение на контаминацию мочи посторонней микрофлорой.

Для дальнейшего анализа осталось 286 образцов с клинически значимыми возбудителями. В 90,4% из них высевался один микроорганизм, два штамма наблюдались в основном у пациентов с хроническими мочевыми инфекциями.

Доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 71,8%, а среди них чаще всего выделялась *E. coli* (54%). Далее из этого семейства высевались представители родов *Klebsiella spp* и *Proteus spp*, процент которых в общем видовом составе равнялся 8 и 4. Единичными изолятами представлены микроорганизмы видов *Enterobacter spp*, *Serratia*

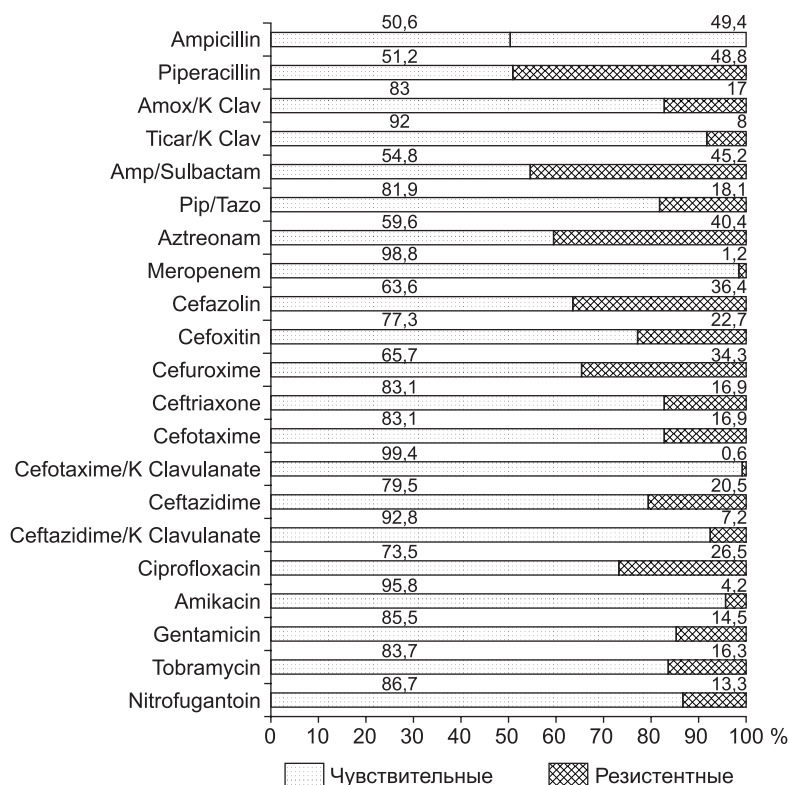


Рис.2. Чувствительность *E. coli* (n = 166) к антибактериальным препаратам.

*spp*, *Morganella spp*, *Citrobacter spp*. Из других грамотрицательных бактерий в 3% образцов определялись *Pseudomonas aeruginosa* и в 0,7% – *Acinetobacter spp*.

Среди грамположительных патогенов наиболее распространенным был *Enterococcus faecalis*, который занял второе место по высеваемости после *E. coli* и достиг 13% от общего видового состава. Видовой состав возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей представлен на рис. 1.

**Результаты и обсуждение.** Результаты оценки антибиотикочувствительности *E. coli* представлены на рис. 2. Как видно из представленных данных, чувствительность *E. coli* к ампициллину и пиперациллину составила примерно 50%, к цефалоспорином 3-го поколения цефотаксиму и цефтазидиму – соответственно 83,1 и 79,5%. Среди защищенных пенициллинов наибольшей активностью (92%) характеризовался тикарциллин/клавуланат. Амоксициллин/клавуланат, пиперацillin/тазбактам, ампициллин/сульбактам уступали ему и чувствительность к ним составила 83, 81,9 и 54,8% соответственно.

Анализ чувствительности *E. coli* в зависимости от диагноза заболевания показал, что у пациентов с бактериурией (n=45) процент чувствительных штаммов был выше, чем у пациентов с пиелонефритом (n=25). Чувствительность к ампициллину и пиперациллину составила 64 и 42% соответственно. Пациенты с диагнозом цистита (n=34) занимали промежуточное положение, и чувствительность *E. coli* этих пациентов к данным антибактериальным препаратам составила 52%. Что касается цефалоспоринов 3-го поколения цефотаксима и цефтазидима, у пациентов с бактериурией чувствительность к ним составила 92 и 88%, у пациентов с циститом – 82,4 и 79,4%, у пациентов с пиелонефритом – 80 и 66,7% соответственно.

Проведенный анализ фенотипа 166 штаммов *E. coli* к цефалоспорином разных поколений и выявленные различия в МПК более трех между защищенными и незащищенными антибактериальными препаратами позволили предположить наличие у данных микроорганизмов бета-лактамаз расширенного спектра.

Среди фторхинолонов левофлоксацин и ципрофлоксацин показали одинаковую активность 73,5%, моксифлоксацин немного им уступал – 70,5%. В зависимости от диагноза чувствительность *E. coli* у пациентов с бактериурией составила 84% к ципрофлоксацину и левофлоксацину и 82,4% к моксифлоксацину, у пациентов с циститами – 73,5 и 68,4%, у пациентов с пиелонефритами – 60 и 52,6% соответственно.

Чувствительность к нитрофурантону относительно высокая – 86,7%. У пациентов с циститами она достигает 91,2%, у пациентов с бактериурией и пиелонефритами – 88 и 80% соответственно.

Из аминогликозидов наибольшая активность наблюдается у амикацина – 95,8%.

Штаммы *Klebsiella pneumoniae* менее чувствительны к антибактериальным препаратам. Чувствительность *Klebsiella pneumoniae* (n = 30) представлена на рис. 3.

Все изученные штаммы резистентны к ампициллину и пиперациллину, а чувствительность к цефалоспорином 3-го поколения цефотаксиму и цефтазидиму составила 63,3%. Среди защищенных пенициллинов активность пиперацillin/тазбактама и амоксициллин/клавуланата почти одинаковая – 65 – 66%, ампициллин/сульбактама и тикарциллин/клавуланата – 60%.

Среди фторхинолонов левофлоксацин показал наибольшую активность в отношении *Klebsiella pneumoniae* в 70% случаев, ципрофлоксацин и моксифлоксацин – в 60 и 55% случаев соответственно.

Из аминогликозидов наибольшая активность наблюдается у амикацина – 93,3%.

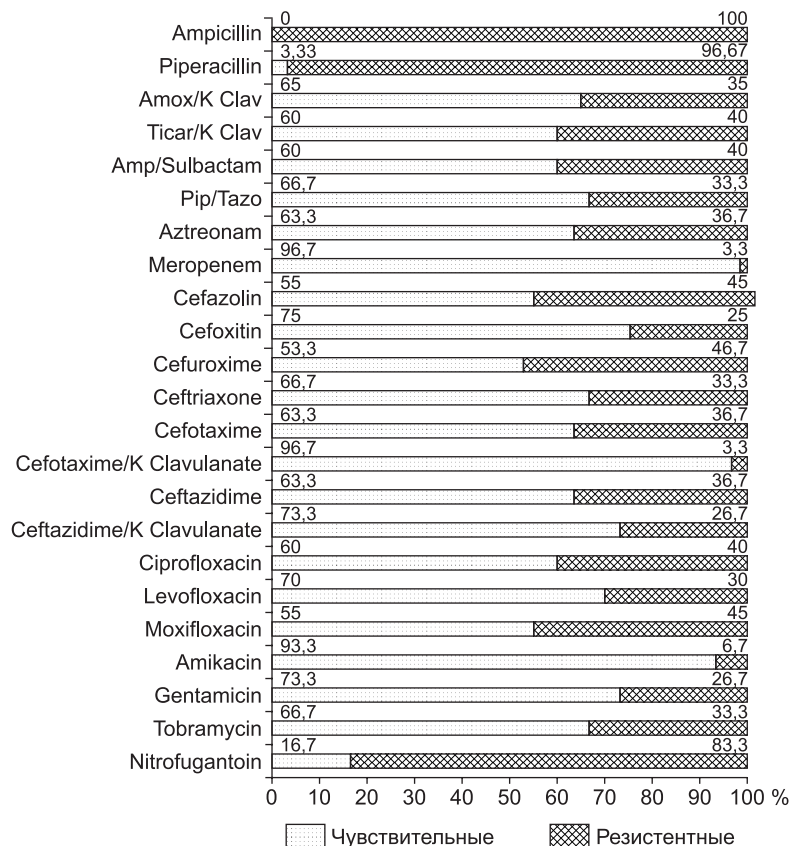


Рис. 3. Чувствительность *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 30$ ) к антибактериальным препаратам.

В отношении третьего по встречаемости уропатогена чувствительность к антибактериальным препаратам определяли диско-диффузионным методом.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о большой социальной значимости острых неосложненных инфекций нижних и верхних мочевых путей. Так, в России ежегодно регистрируется около 36 млн случаев острого цистита, а заболеваемость острым циститом в среднем составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на одну женщину в год [3]. Заболеваемость острым пиелонефритом составляет в среднем 15,7 случая на 100 000 населения в год [2].

В случае неадекватного или несвоевременного лечения появляется риск развития хронических и тяжелых заболеваний, представляющих серьезную потенциальную угрозу для здоровья, таких как уросепсис, острая/хроническая почечная недостаточность и т.д. Наличие бактериурии у матери значительно повышает риск преждевременных родов, преэклампсии, гипертензии, анемии и послеродового эндометрита. ИМП у матери могут осложняться задержкой внутриутробного развития у плода, недоношенностью, развитием врожденных аномалий и как следствие увеличением риска перинатальной смертности [5, 6].

Результаты, полученные в ходе исследования, во многом сходны с данными аналогичных работ [7, 8]. В отношении видового состава среди уропатогенов преобладали *E. coli* (52%), *Enterococcus faecalis* (13%), *Klebsiella spp* (11%). Такая же картина представлена и в исследовании ДАРМИС (2010–2011гг.), где в структуре возбудителей внебольничных неосложненных ИМП высеивались *E. coli* в 64,63% случаев, *Klebsiella spp* в 8,5%, *Enterococcus faecalis* в 6,46%, и в ранее проведенном исследовании в Москве (2005 г., Сидоренко С.В.) – *E. coli* (53,3%), *Enterococcus faecalis* (16,8%) и *Klebsiella spp* (6,4%).

В отношении чувствительности к антимикробным

средствам прослеживается общая тенденция к росту устойчивости уропатогенов ко всем применяемым для лечения ИМП препаратам. В большинстве руководств по лечению инфекций мочевыводящего тракта к препаратам первого ряда относят фторхинолоны.

Сравнивая наши данные с результатами подобного исследования, проведенного под руководством С.В. Сидоренко в Москве в 2005 г., можно отметить, что за время, прошедшее между двумя исследованиями, рост устойчивости к фторхинолонам основного возбудителя внебольничных инфекций *E. coli* увеличился в 2 раза. В 2005 г. устойчивых и с промежуточной чувствительностью штаммов было 15%, в 2013 г. их число достигает 26,5% у больных циститом, 40% у больных пиелонефритом. В исследовании ДАРМИС (2010–2011 г.) резистентность *E. coli* к фторхинолонам колеблется от 10% при неосложненных до 19% при осложненных ИМП.

У штаммов *Klebsiella spp* резистентность к фторхинолонам увеличилась тоже в 2 раза: с 16–20% в 2005 г. до 30–40% в 2013 г.

Что касается  $\beta$ -лактамов антибиотиков чувствительных штаммов *E. coli* к цефазолину, цефуроксиму, цефатоксиму в 2005г. было 96, 93 и 97,5% соответственно. Сейчас число чувствительных штаммов *E. coli* к цефазолину снизилось до 63,6% (57,9% при пиелонефрите, 68,4% при цистите и 70,6% при бактериурии), к цефуроксиму – до 65,7% (57,8% при пиелонефрите, 58,8% при цистите и 76% при бактериурии) и к цефатоксиму – до 83,1% (80% при пиелонефрите, 82,4% при цистите и 92% при бактериурии) соответственно. Защищенные пенициллины активны в отношении 80 – 92% штаммов *E. coli* и 60–66,7% штаммов *Klebsiella spp*.

В отношении нитрофурантоина чувствительность кишечной палочки остается стабильной на уровне 88%.

**Заключение.** В условиях снижения чувствительности возбудителей заболеваний к назначаемым препаратам очень остро стоит вопрос об эффективности антибиотикотерапии.

Если уровень резистентности к антибактериальным препаратам превышает 10 – 20% в популяции, то данный препарат не следует применять в качестве эмпирической терапии. Различия в чувствительности уропатогенов и рост рези-

**Общие сведения о поступивших образцах мочи**

Диагноз в сопроводительных документах	Количество поступивших образцов мочи		Из них взято в работу (клинически значимы)	
	абс.	%	абс.	%
ИМП	429	40,1	97	22,6
Пиелонефрит хронический	180	16,8	67	37,2
Пиелонефрит	76	7,1	21	27,6
Цистит хронический	126	11,8	48	38,1
Цистит	46	4,3	7	15,2
Бактериурия	161	15,1	38	23,6
Мочекаменная болезнь	22	2,1	4	18,2
Простатит	16	1,5	4	25,0
Без диагноза	4	0,4	0	0,0
Другое	9	0,8	0	0,0
	1069		286	26,8



стентности к препаратам, применяемым для лечения ИМП, дают повод задуматься над тактикой ведения больных.

В целях избежания гипер- или гиподиагностики ИМП важны правильность сбора мочи, соблюдение сроков доставки и хранения образцов. В ходе работы получен высокий процент контаминации (31,5), что, возможно, связано с неправильно взятыми пробами мочи и нарушением условий транспортировки. Необходимо проводить просветительскую работу с пациентами, следить за сроками и условиями доставки материала в лабораторию.

Полнота информации о пациенте, диагнозе в сопроводительных документах также является необходимым условием для правильной трактовки результатов и проведения качественного мониторинга резистентности, так как чувствительность уропатогенов варьирует в зависимости от тяжести заболевания. Важным является контакт врача-бактериолога с лечащим врачом, своевременный обмен необходимыми данными.

Изучение механизмов резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, локальный мониторинг видового состава и чувствительности возбудителей инфекционного процесса с последующими рекомендациями будут способствовать повышению эффективности терапии.

Оснащение бактериологических лабораторий современным оборудованием и расходными материалами, повышение профессиональных знаний сотрудников, укомплектованность штата являются необходимыми условиями для подобных исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуменюк Е.Г. Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности. *Журнал Акушерства и женских болезней*. 2005; LIV(4): 81–7.
2. Локшин К.Л., Аляев Ю.Г. Современные подходы к диагностике и лечению неосложненных пиелонефритов у женщин детородного возраста. *Трудный пациент*. 2011; 9(6): 42–6.
3. Локшин К.Л. Острый цистит: современные аспекты диагностики и лечения. *Проблемы женского здоровья*. 2007; 2(1): 75–8.
4. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Палагин И.С., Шевелев А.Н., Волкова Е.М., Эгамбердиев Д.К. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС». *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012; 2: 78–3.
5. Сидоренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. *Антибиотики и химиотерапия*. 2005; 50(1): 40–4.
6. Чилова Р.А., Ищенко А.И., Рафальский В.В. Антимикробная терапия инфекций мочевых путей у беременных: многоцентровое фармакоэпидемиологическое исследование. *Журнал Акушерства и женских болезней*. 2006; LV(1): 38–43.
7. CLSI.; Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
8. Naber K. et al. Urogenital Infections, International Consultation on Urogenital Infections. 2010. EAU Guidelines 2010, www.uroweb.org
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. <http://www.eucast.org>.

Поступила 02.02.15

#### REFERENCE

1. Gumenyuk E.G. Current approaches to the prevention and treatment of urinary tract infections during pregnancy. *Zhurnal Akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2005; LIV(4): 81–7. (in Russian)
2. Lokshin K.L., Alyaev Y.G. Current approaches to diagnosis and treatment of uncomplicated pyelonephritis in women of childbearing age. *Trudniy patsient*. 2011; 9(6): 42–6. (in Russian)
3. Lokshin K.L. Acute cystitis: modern aspects of diagnosis and treatment. *Problemy zhenskogo zdoroviya*. 2007; 2(1): 75–8. (in Russian)
4. Perepanova T.S., Kozlov R.S., Dehnic A.V., Palagin I.S., Shevelev A.N., Volkov E.M., Egamberdiev D.K. Empirical choice of antimicrobial drugs for uncomplicated lower urinary tract infections: a study of resistance of pathogens "DARMIS." *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2012; 2: 78–83. (in Russian)
5. Sidorenko S.V., Ivanov D.V. The results of the study of the spread of antibiotic resistance in pathogens of community-acquired urinary tract infections in Moscow. Phase I. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2005; 50(1): 40–3. (in Russian)
6. Chilov R.A., Ishchenko A.I., Rafalskiy V.V. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in pregnancy: a multicenter pharmacoepidemiological study. *Zhurnal Akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2006; LV(1): 38–43. (in Russian)
7. CLSI.; Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
8. Naber K. et al. Urogenital Infections, International Consultation on Urogenital Infections, 2010. EAU Guidelines 2010, www.uroweb.org
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. <http://www.eucast.org>.

Received 02.02.15