



¹ Новосибирский
научно-
исследовательский
институт
туберкулеза

² Новосибирский
государственный
медицинский
университет

³ Городская
поликлиника № 26,
Новосибирск

Динамика структуры и чувствительности уропатогенов в Новосибирске

Е.В. Кульчавеня^{1,2}, А.Г. Чередниченко¹, С.Ю. Шевченко^{1,2,3},
Е.В. Брижатюк², В.Т. Хомяков²

Адрес для переписки: Екатерина Валерьевна Кульчавеня, urotub@yandex.ru

Представлены результаты бактериологического исследования, в рамках которого определялись основной спектр возбудителей инфекций урогенитального тракта и их чувствительность к современным антибактериальным препаратам среди стационарных пациентов в динамике за пять лет (2009–2013). Всего был изучен 2621 изолят, выделенный из мочи пациентов урогенитальной клиники Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза. Пропорция госпитальных уропатогенов была сопоставлена с таковой у амбулаторных больных (7189 образцов). Установлена нестабильность структуры выделенных микроорганизмов в течение времени. Доля *Escherichia coli* выросла с 28,1% в 2009 г. до 49,4% в 2013 г. с необъяснимым провалом до 33,5% в 2011 г. Среди изолятов, взятых от амбулаторных пациентов, доля *Escherichia coli* составила всего 17,3%. При этом резистентность микрофлоры к цефалоспорином второго поколения увеличилась в три раза, к ципрофлоксацину – в два раза, к амоксициллину – в семь раз. Практически не выявлено штаммов, устойчивых к карбапенемам, отмечена нулевая резистентность к фосфомицину. Результаты проведенного исследования подтвердили международные данные о частичной утрате кишечной палочкой роли ведущего уропатогена. Все большее значение приобретают грамположительные кокки, это необходимо учитывать при выборе препарата для эмпирической терапии. По-прежнему оптимальными антибиотиками и уросептиками для лечения больных острым неосложненным циститом остаются фосфомицин и нитрофурантоин.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, антибиотики, резистентность, чувствительность, микрофлора, уропатогены, фосфомицин, нитрофурантоин

Введение

В эпоху растущей резистентности микробной флоры к антибактериальным препаратам и селекции штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), необходимо точно знать

спектр патогенов и их устойчивость к антибиотикам.

В Бразилии в 2012–2013 гг. определяли чувствительность к фосфомицину бактериальных изолятов, выделенных из мочи беременных, всего 134 образ-

ца. Обнаружили преобладание *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, 89% штаммов были чувствительны к фосфомицину [1]. В другом бразильском исследовании оценивали динамику чувствительности микрофлоры



мочи в 2005–2006 и 2010–2011 гг. Изучив 11 943 штамма аэробов, обнаружили, что на долю *Escherichia coli* пришлось 70,2% изолятов. Резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу, норфлоксацину, нитрофурантоину, цефазолину и налидиксовой кислоте превышала 20% [2]. J.L. Rocha и соавт. [3] полагают, что чувствительность уропатогена к антибактериальным препаратам различна в разных половозрастных группах. По их данным, в целом у мужчин чувствительность микрофлоры ниже, однако комбинация «гентамицин + нитрофурантоин» является оптимальной для эмпирической терапии инфекций мочевых путей. С ними отчасти согласны R.S. Edlin и соавт. [4], которые выделили *Escherichia coli* из мочи 83% девочек и только 50% мальчиков. Наименьшая резистентность возбудителя (< 1%) была к нитрофурантоину. Национальное руководство по урологии во Франции в качестве первой линии эмпирической терапии больных острым циститом рекомендует однократный прием фосфомицина, предлагая пятидневный курс нитрофурантоина или трехдневный курс фторхинолонов как альтернативный вариант. Однако, согласно опросам, врачи общей практики только в 47% случаев назначали фосфомицин, 45% начинали терапию с фторхиноло-

нов, остальные выбирали другие препараты [5].

Китайские ученые, анализируя чувствительность 908 уропатогенных штаммов *Escherichia coli* в течение 2004–2010 гг., установили, что 528 (58,1%) изолятов продуцировали БЛРС, причем если в 2004 г. их было 41,7%, то в 2010-м стало уже 60,9%. Наибольшую активность в отношении *Escherichia coli* показали фосфомицина трометамол, пиперациллин+газобактам, амикацин и имипенем. Обнаружена положительная корреляция между продукцией БЛРС и резистентностью к левофлоксацину [6].

Другая большая группа китайских исследователей проанализировала спектр резистентности 1247 штаммов микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*. Среди изолятов *Escherichia coli* 64,3% продуцировали БЛРС, среди *Klebsiella pneumoniae* таковых было 32,1%. В 100% случаев *Escherichia coli* была чувствительна к меропенему/имипенему, более чем в 90% – к амикацину. Однако свыше 60% штаммов *Escherichia coli* оказались устойчивы к ципрофлоксацину, левофлоксацину, цефтриаксону и цефотаксиму. Авторы отметили рост *Acinetobacter baumannii* как этиологического фактора урогенитальных инфекций при том, что чувствительность этого возбудителя к карбапенемам не превышала 37% [7].

В Испании выделили 31 758 уропатогенов, причем более половины из них пришлось на *Escherichia coli* (55,2%), *Enterococcus faecalis* был обнаружен в 18,0%, *Klebsiella spp.* – в 10,3% случаев. Чувствительность *Escherichia coli* стабильно была высока к имипенему (99,8%), амикацину (99,5%), нитрофурантоину (98,9%) и фосфомицину (100%). Хотя к цефуроксиму устойчивость за семь лет наблюдения увеличилась с 67,8 до 86,4%, частота штаммов, резистентных к ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу, существенно не изменилась (чувствительность соответственно 69,8 и 65,5%) [8]. В вопросе выбора антибиотика нельзя полностью полагаться на данные литературы, необходимо знать спектр микрофлоры и ее резистентность в своем регионе, причем иметь свежие, не старше двух лет, результаты бактериологических исследований, так как эти параметры чрезвычайно изменчивы.

Цель

Определить основной спектр возбудителей инфекций урогенитального тракта и их чувствительность к современным антибактериальным препаратам среди стационарных пациентов в динамике за пять лет.

Материал и методы

Проведено бактериологическое исследование мочи у пациентов,

Таблица 1. Основной спектр уропатогенной микрофлоры в динамике, %

Возбудитель	2009	2010	2011	2012	2013
Грамотрицательная флора, в том числе:	66,3	50,2	35,0	39,9	38,5
<i>Escherichia coli</i>	57,3	62,3	70,4	75,3	48,3
<i>Klebsiella spp.</i>	19,4	9,8	10,4	15,7	33,7
<i>Proteus spp.</i>	8,1	9,0	7,0	3,4	7,9
Прочее	5,2	18,9	12,2	19,6	10,1
Грамположительные кокки, в том числе:	25,7	39,9	52,6	48,9	50,2
<i>Enterococcus spp.</i>	64,6	54,6	32,9	54,1	41,4
<i>Staphylococcus spp.</i>	35,4	17,3	57,3	16,6	50,0
Прочее	0	28,1	9,8	29,3	8,6

Урология

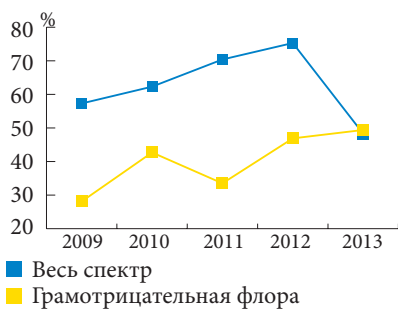


Рис. 1. Динамика доли *Escherichia coli* в общей структуре уропатогенов и среди грамотрицательной микрофлоры

находящихся в отделении урогенитальных форм туберкулеза Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза. Материал для исследования собирали в стерильные одноразовые контейнеры и доставляли в бактериологическую лабораторию

не позднее двух часов с момента сбора диагностического материала. Посев на питательные среды, выделение и идентификацию чистых культур проводили по стандартным методикам [9, 10].

Для идентификации микроорганизмов использовали методику времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex (Bruker, Германия). Для части культур видовая идентификация и определение антибиотикорезистентности проводились на комбинированных панелях BD Phoenix для грамотрицательных, грамположительных микроорганизмов и стрептококков с применением автоматической системы идентификации микроорганизмов и определения антибиотико-

чувствительности Phoenix 100 (Becton Dickinson, США).

Для стандартизированного диско-диффузионного метода использовали диски, импрегнированные антибиотиками, агар Мюллера – Хинтона и диспенсеры для нанесения дисков Bio-Rad (США).

Внутренний контроль качества определения чувствительности к антибиотикам осуществляли с использованием контрольных штаммов (American Type Culture Collection), рекомендуемых МУК 4.2.1890-04, серии LyfoCults Plus (bioMérieux, Франция). Внешний контроль качества проводился путем регулярного участия в соответствующих циклах Федеральной системы внешней оценки качества. Микрофлора, выделенная у больных, обратившихся в Новосибирский науч-

Таблица 2. Результаты бактериологического исследования мочи пациентов, обратившихся в городскую поликлинику № 26 (Новосибирск)

Возбудитель	2013		2014	
	абс.	%	абс.	%
Грамотрицательная микрофлора				
<i>Citrobacter</i> spp.	11	0,3	7	0,2
<i>Escherichia coli</i>	683	17,3	559	17,3
<i>Enterobacteriaceae</i>	1141	28,8	939	29,0
<i>Enterobacter</i> spp.	14	0,3	50	1,5
<i>Klebsiella</i> spp.	260	6,6	231	7,1
<i>Morganella morganii</i>	22	0,6	18	0,6
<i>Proteus</i> spp.	149	3,8	72	2,2
Неферментирующие грамотрицательные бактерии				
<i>Acinetobacter</i> spp.	38	1,0	15	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	1,3	35	1,1
Дрожжеподобные грибы				
<i>Candida</i> spp.	38	1,0	25	0,8
Грамположительные кокки				
<i>Enterococcus</i> spp.	611	15,4	425	13,1
<i>Staphylococcus</i> spp.	683	17,3	537	16,6
<i>Streptococcus</i> spp.	139	3,5	129	3,6
Грамположительные палочки				
<i>Lactobacillus</i> spp.	156	3,9	159	4,0
Прочие микроорганизмы			31	1,0
ВСЕГО	3957	100,0	3232	100,0

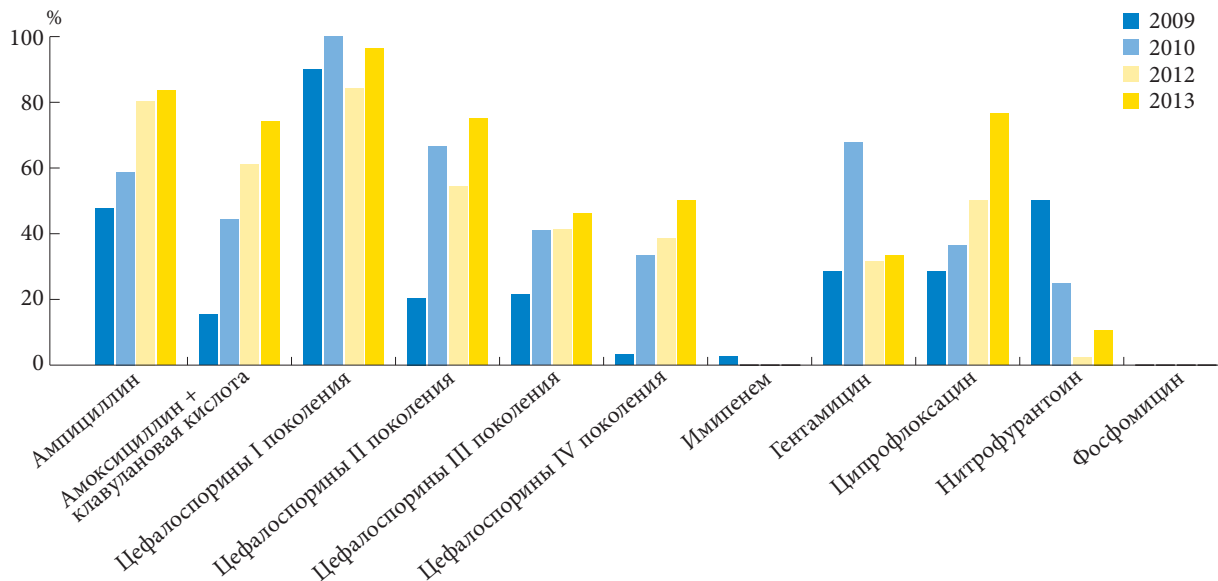


Рис. 2. Резистентность штаммов *Escherichia coli*, выделенных из мочи (данные Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза)

но-исследовательский институт туберкулеза, была исследована в динамике за пять лет – с 2009 по 2013 г. Пропорция госпитальных уропатогенов была сопоставлена с таковой у поликлинических больных (всего 7189 бактериальных изолятов).

Результаты

Сопоставление основного спектра уропатогенной микрофлоры в динамике приведено в табл. 1. Пропорция выделенных микроорганизмов была нестабильна в течение времени. В госпитальных образцах наибольшая (66,3%) частота грамтрицательной микрофлоры была в 2009 г., наименьшая (35,0%) – в 2011 г. Отмечено удвоение доли грамположительных кокков среди уропатогенов с 25,7% в 2009 г. до 52,6% в 2011 г. Вопреки распространенному мнению о том, что *Escherichia coli* является основным возбудителем урогенитальных инфекций, в нашем исследовании роль кишечной палочки оказалась незначительной. Доля *Escherichia coli* выросла с 28,1% в 2009 г. до 49,4% в 2013 г., с необъяснимым провалом до 33,5% в 2011 г. (рис. 1). Вероятно, корректнее оценивать долю *Escherichia coli* не в общей

структуре микроорганизмов, вызывающих воспаление мочевых путей, а среди грамтрицательной микрофлоры. В стационаре уровень встречаемости *Escherichia coli* демонстрировал небольшой, но уверенный рост с 2009 по 2012 г. Однако в 2013 г. кривая неожиданно резко пошла вниз. Сравнительная динамика частоты обнаружения *Escherichia coli* представлена на рис. 1.

Среди уропатогенов поликлинических пациентов роль *Escherichia coli* также оказалась ниже ожидаемой (табл. 2). Среди более чем 7000 штаммов на долю *Escherichia coli* не приходилось и пятой части, что позволяет подвергнуть сомнению постулат о ведущей роли этого возбудителя как этиологического фактора инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей. Вполне вероятно, что неудачи лечения и тенденция к хронизации инфекций мочевых путей обусловлены расширенным спектром уропатогенов.

В лечении урогенитальных инфекций ведущее значение имеет резистентность терапии, особенно при выборе препарата для эмпирической терапии. Поскольку основным возбудителем принято считать *Escherichia coli* (хотя

данные нашего исследования опровергают этот постулат), мы проследили динамику ее чувствительности за последние пять лет (рис. 2). Отмечаются необъяснимые всплески резистентности в отдельные годы: например, к гентамицину в 2010 г. с возвращением в 2011 г. к исходным цифрам. Нитрофурантоин продемонстрировал наибольшую резистентность в 2009 г. с постоянным снижением за весь срок наблюдения. Однако прочие группы антибиотиков показали неуклонный рост устойчивости. Так, резистентность микрофлоры к цефалоспорином второго поколения увеличилась в три раза, к ципрофлоксацину – в два раза, к амоксициллину – в семь раз. Вместе с тем практически не было штаммов, устойчивых к карбапенемам, и отмечена нулевая резистентность к фосфомидину – все штаммы в течение пяти лет сохраняли чувствительность к этому антибиотику.

Заключение

Спектр видового состава уропатогенных возбудителей подвержен существенным колебаниям, выявить какой-либо закономерности не удалось. Уровень ре-



зистентности микрофлоры, напротив, логично возрастает – за пять лет увеличился по основным антибиотикам до семи раз, при сохранении малой резистентности к нитрофурантоину, гентамицину и имипенему и нулевой – к фосфомицину.

Результаты проведенного исследования подтвердили международные данные о частичной утрате кишечной палочкой роли ведущего уропатогена. Грамположительные кокки приобретают все большее значение, и это необходимо учитывать при

выборе препарата для эмпирической терапии. По-прежнему оптимальными антибиотиками и уросептиками для лечения больных острым неосложненным циститом являются фосфомицин и нитрофурантоин, как это было показано нами ранее [11].

Литература

1. Souza R.B., Trevisol D.J., Schuelter-Trevisol F. Bacterial sensitivity to fosfomycin in pregnant women with urinary infection // *Braz. J. Infect. Dis.* 2015. www.dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.12.009.
2. Miranda E.J., Oliveira G.S., Roque F.L. et al. Susceptibility to antibiotics in urinary tract infections in a secondary care setting from 2005-2006 and 2010-2011, in Sao Paulo, Brazil: data from 11,943 urine cultures // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2014. Vol. 56. № 4. P. 313–324.
3. Rocha J.L., Tuon F.F., Johnson J.R. Sex, drugs, bugs, and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in an era of extensive antimicrobial resistance // *Braz. J. Infect. Dis.* 2012. Vol. 16. № 2. P. 115–121.
4. Edlin R.S., Shapiro D.J., Hersh A.L., Copp H.L. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections // *J. Urol.* 2013. Vol. 190. № 1. P. 222–227.
5. Etienne M., Lefebvre E., Frebourg N. et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series // *BMC Infect. Dis.* 2014. Vol. 14. ID 137.
6. Lai B., Zheng B., Li Y. et al. In vitro susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from urine samples obtained in mainland China to fosfomycin trometamol and other antibiotics: a 9-year surveillance study (2004-2012) // *BMC Infect. Dis.* 2014. Vol. 14. ID 66.
7. Wang Q., Zhao C.J., Wang H. et al. Antimicrobial resistance of Gram-negative bacilli isolated from 13 teaching hospitals across China // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013. Vol. 93. № 18. P. 1388–1396.
8. Sorlozano A., Jimenez-Pacheco A., de Dios Luna Del Castillo J. et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study // *Am. J. Infect. Control.* 2014. Vol. 42. № 10. P. 1033–1038.
9. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535.
10. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания от 04.03.2004 МУК 4.2.1890-04.
11. Болезни мочевого пузыря / под ред. Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснова. Новосибирск: Наука, 2012.

Dynamics of Structure and Sensitivity of Uropathogens in Novosibirsk

Ye.V. Kulchavenya^{1,2}, A.G. Cherednichenko¹, S.Yu. Shevchenko^{1,2,3}, Ye.V. Brizhatyuk², V.T. Khomyakov²

¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis

²Novosibirsk State Medical University

³Municipal Polyclinic No 26, Novosibirsk

Contact person: Yekaterina Valeryevna Kulchavenya, urotub@yandex.ru

*The data of bacteriological investigation that determined the major spectrum of pathogens resulting in urogenital tract infections as well as their sensitivity to modern antibacterial drugs were obtained by examining hospital patients within five years (2009–2013). 2621 uropathogen-containing isolates were examined from hospital patients who stayed at the Urogenital Clinic, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, as well as 7189 isolates from outpatients. Over time, it was found that the structure of detected uropathogens was unstable. A percentage of *Escherichia coli* increased from 28.1% up to 49.4% in 2009 vs. 2013, whereas in 2011 it underwent an unexplainable decline down to 33.5%. Among outpatients it comprised only 17.3%. Resistance of microorganisms to the second-generation cephalosporins was increased by 3-fold, ciprofloxacin – by 2-fold, amoxicillin – by 7-fold. Virtually no bacterial strains were resistant to carbapenems, and zero resistance to fosfomycin was noted.*

*Results of the study confirmed international data that *Escherichia coli* partially lost its role as a leading uropathogens. Gram-positive cocci are becoming increasingly important that should be taken into consideration upon selecting drugs for empirical therapy. Still, fosfomicin and nitrofurantoin are considered as optimal antibiotics and uroseptic drugs for treatment of patients with acute uncomplicated cystitis.*

Key words: urogenital infections, antibiotics, resistance, sensitivity, microflora, uropathogens, fosfomicin, nitrofurantoin