

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Смолянинова Д.С., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Гончарова Н.Ю.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, Воронеж, e-mail: natalia_gabb@mail.ru

Изучение этиологической структуры возбудителей инфекций мочевых путей и их чувствительности к антибиотикам необходимо для обеспечения адекватной антибактериальной терапии. Целью исследования было изучение чувствительности к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с мочекаменной болезнью. Материалом исследования были 500 историй болезней пациентов с обострением мочекаменной болезни, госпитализированных в скорпомощные стационары г. Воронежа за период 2017-2019 гг. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование с бактериологическим исследованием мочи. Критерием включения пациентов в исследование был положительный результат бактериологического посева мочи в период госпитализации с выделением *Escherichia coli*. Проведенное исследование показало, что у пациентов с мочекаменной болезнью и с признаками инфекции мочевых путей кишечная палочка была обнаружена в 42,4% случаях. Всего 29,7% штаммов кишечной палочки были чувствительны ко всем исследованным антибиотикам, 70,3% штаммов имели различные фенотипические варианты резистентности: 15,6% - были устойчивы к одной группе антимикробных препаратов, 25,5% - к двум группам, и 29,2% имели множественную антибиотикорезистентность. В структуре штаммов *E. coli* с монорезистентностью чаще имела место устойчивость к ампициллину и цефтриаксону; с полирезистентностью – к комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами. Среди выделенных изолятов *E. coli* с фенотипом множественной лекарственной устойчивости преобладающее большинство штаммов (53,3%) имело резистентность к комбинации аминогликозидов, пенициллинов, фторхинолонов и цефалоспоринов, второе место заняла комбинация пенициллинов, фторхинолонов и цефалоспоринов.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, инфекция мочевых путей, мочекаменная болезнь, чувствительность к антибиотикам, антибиотикорезистентность.

SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS OF *ESCHERICHIA COLI* STRAINS ISOLATED FROM PATIENTS WITH UROLITHIASIS DISEASE

Smolyaninova D.S., Batisheva G.A., Gabbasova N.V., Goncharova N.Yu.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: natalia_gabb@mail.ru

Study of the etiological structure of urinary tract infections and their sensitivity to antibiotics is necessary to ensure adequate antibiotic therapy. The aim of the study was to study the sensitivity to antimicrobial drugs of *Escherichia coli* strains isolated from patients with urolithiasis. The material of the study was 500 case histories of patients with exacerbation of urolithiasis, hospitalized in emergency hospitals in Voronezh for the period 2017-2019. All patients underwent general clinical examination with bacteriological examination of urine. The criterion for inclusion of patients in the study was a positive result of bacteriological culture of urine during hospitalization with the release of *Escherichia coli*. The study showed that in patients with urolithiasis and signs of urinary tract infection, *E. coli* was found in 42.4% of cases. Only 29.7% of *E. coli* strains were susceptible to all studied antibiotics, 70.3% of strains had different phenotypic variants of resistance: 15.6% were resistant to one group of antimicrobial drugs, 25.5% - to two groups and 29, 2% had multiple antibiotic resistance. In the structure of *E. coli* strains with mono-resistance, resistance to ampicillin and ceftriaxone was more common; with polyresistance - to a combination of aminoglycosides with cephalosporins. Among the isolated *E. coli* isolates with a multidrug resistance phenotype, the overwhelming majority of strains (53.3%) had resistance to a combination of aminoglycosides, penicillins, fluoroquinolones and cephalosporins, the second place was taken by a combination of penicillins, fluoroquinolones and cephalosporins.

Keywords: *Escherichia coli*, urinary tract infection, urolithiasis, antibiotic sensitivity, antibiotic resistance.

По результатам отечественного многоцентрового исследования «ДАРМИС», которое включало два этапа: «ДАРМИС» (2010-2011) и «ДАРМИС–2018», наиболее часто

встречающимся возбудителем внебольничных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) являлась *Escherichia coli* (*E. coli*) [1; 2]. Отдельные выборочные исследования, а также масштабное зарубежное исследование NoDARS-UTI (Northern Dimension Antibiotic Resistance Study on Urinary Tract Infection), которое включало клинические данные об ИМП на территории шести стран (Финляндии, Германии, Латвии, Польши, России и Швеции) за период 2015-2017 гг., также продемонстрировали лидерство *E. coli*, как ведущего этиологического фактора инфекций мочевыводящих путей [3-5].

Устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам - одна из наиболее актуальных и остро стоящих проблем современного здравоохранения [6; 7]. Мониторинг антибиотикорезистентности в клинической практике имеет актуальное значение для контроля состояния микрофлоры и оценки эффективности антимикробной терапии. Согласно результатам NoDARS-UTI, в России выявлена устойчивость *Escherichia coli* к ампициллину (44,2%), ципрофлоксацину (28,4%) и ко-тримаксозолу (26,4%). При этом чувствительность кишечной палочки сохранилась в отношении меропенема (100%), нитрофурантоина (98,8%), фосфомицина (98,7%) [5]. Полученные данные по резистентности близки к результатам исследования «ДАРМИС».

Риск формирования резистентных возбудителей значительно возрастает в условиях латентного течения инфекционного процесса, сопровождающегося нарушением оттока мочи у пациентов при мочекаменной болезни (МКБ). В свою очередь, инфекция мочевыводящих путей может играть основополагающую роль в камнеобразовании [8]. По мнению ряда авторов, отрицательные бактериологические анализы мочи у пациентов с нефролитиазом не являются гарантией отсутствия инфекции в мочевыводящих путях, а при необходимости инвазивных вмешательств (диагностических или лечебных) назначение антибактериальных препаратов должно быть обязательным (так называемая пери- или предоперационная профилактика) [9]. Проведенное недавнее исследование показало, что десятая часть ведущих уропатогенов внебольничных ИМП, в т.ч. *Escherichia coli*, выделенных от пациентов Воронежской области, представлена полирезистентными штаммами, что ограничивает использование для эмпирической терапии при инфекциях мочевых путей не только защищенных пенициллинов, но и антибиотиков из группы цефалоспоринов и фторхинолонов [10]. Постоянное обнаружение *E. coli* в качестве ведущего возбудителя инфекций мочевыводящих путей определяет необходимость контроля ее резистентности у пациентов с мочекаменной болезнью, имеющих признаки инфекции.

Целью исследования было изучение чувствительности к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с обострением мочекаменной болезни.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования были 500 историй болезней пациентов с обострением мочекаменной болезни, госпитализированных в скорпомощные стационары г. Воронежа за период 2017-2019 гг. Все пациенты поступали с диагнозом «обострение мочекаменной болезни» либо «впервые выявленная мочекаменная болезнь» с клиническими проявлениями почечной колики в порядке «скорой медицинской помощи». Обострение мочекаменной болезни подтверждалось наличием жалоб (боли в поясничной области или по ходу мочеточника, тошнота, рвота), данными анамнеза (мочекаменная болезнь в анамнезе, генетический анамнез) и результатами инструментальных исследований (наличие конкрементов при проведении ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря). У всех пациентов при госпитализации оценивались клиничко-лабораторные данные: показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, проводилось бактериологическое исследование мочи.

Выделение флоры проводили на агар стандартными бактериологическими методами. Чувствительность выделенных культур к антибиотикам изучалась диско-диффузионным методом с применением стандартных дисков на среде Мюллера-Хинтона с интерпретацией результатов согласно МУК 4.2.1890-04. Критерием включения пациентов в исследование был положительный результат бактериологического посева мочи в период госпитализации с выделением *Escherichia coli*. Клинически значимым уровнем бактериурии считали 10^6 - 10^8 КОЕ/мл.

Статистический анализ производился с использованием программ Biostat (версия 4.3) и Microsoft Excel. Соответствие полученного распределения нормальному распределению определялось по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки описаны с указанием медианы и значений нижнего и верхнего квартилей. Качественные признаки представлены абсолютной величиной и процентной долей в структуре всей совокупности. Для анализа различий в двух группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. При проверке статистических гипотез принимался 5%-ный уровень значимости.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 500 пациентов, госпитализированных с диагнозом «мочекаменная болезнь» в урологические отделения скорпомощных стационаров г. Воронежа за 2017-2019 гг. и имевших положительные бактериологические посевы мочи, *E.coli* была выделена чаще остальных уропатогенов - у 212 человек (42,4%). Из них 66,9% женщин, средний возраст - 59(53;71) лет; мужчин - 33,1% случаев, средний возраст - 49(24;69) лет.

У 29,7% штаммов кишечной палочки наблюдалась чувствительность ко всем исследованным антибиотикам, 15,6% - были резистентны к одной группе антимикробных препаратов, 25,5% - к двум группам, и 29,2% имели множественную резистентность.

Достоверно реже в структуре штаммов *E. coli* встречались изоляты с монорезистентностью, $p=0,008$.

На основании результатов бактериологических исследований все пациенты с МКБ и положительными результатами бактериологических исследований были разделены на четыре группы наблюдения. Первую группу составили 63 человека (29,7%), у которых выделена *E. coli*, чувствительная ко всем антибактериальным препаратам. Во вторую группу вошли 33 (15,6%) пациента, у которых в посевах мочи обнаружена *E. coli*, резистентная к одному антимикробному препарату. Третью группу составили 54 (25,5%) пациента, у которых была обнаружена *E. coli*, резистентная к двум антибактериальным препаратам. Четвертую группу составили 62 пациента (29,2%), у которых *E. coli* была резистентна к трем и более антибактериальным препаратам, то есть имеющая фенотип множественной резистентности. Характеристика выделенных групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика выделенных групп пациентов с МКБ

Группа	Всего человек, n	Возрастной диапазон, лет	Средний возраст (95% ДИ), лет	Мужчин		Женщин	
				абс.	%	абс.	%
1	63	19-84	57,2 (47;69)	15	23,8	48	76,2
2	33	18-88	50,9 (27;68)	13	60,6	20	39,4
3	54	18-85	54,5 (35;68)	18	33,3	36	66,7
4	62	20-87	62 (55;74)	23	37,1	39	62,9

При анализе бактериологических посевов мочи пациентов, которые поступали в урологические отделения стационаров с обострением мочекаменной болезни, отмечено, что клинически значимый уровень бактериурии (10^6 - 10^8 КОЕ) определялся всего у трети исследованных больных – 37,26%, что подтверждало латентный характер инфекции при мочекаменной болезни ($p<0,001$). Достоверно чаще клинически значимый уровень бактериурии наблюдался у пациентов 4-й группы - 53,2% ($p=0,0003$ по отношению к 1-й группе и $p=0,024$ по отношению к 3-й группе (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика выделенных групп пациентов с МКБ по уровню бактериурии

Уровень бактериурии	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10^3 - 10^5 КОЕ/мл	49	77,8	19	57,6	36	66,6	29	46,8
10^6 - 10^8 КОЕ/мл	14	22,2	14	42,4	18	33,3	33	53,2

У пациентов 2-й группы выделенные изоляты *E. coli* наиболее часто имели резистентность к ампициллину - 73,3%, с сохранением чувствительности к имипенему – 100% и цефепиму – 100%. Структура резистентности *E. coli* у пациентов 2-й группы представлена в таблице 3.

Таблица 3

Структура резистентности *E. coli* у пациентов 2-й группы (с монорезистентностью)

Группы антимикробных препаратов	Абс.	%
Ампициллин	8	24,2
Цефтриаксон	8	24,2
Ципрофлоксацин	4	12,1
Амикацин / гентамицин	3	9,1
Меропенем	1	3,0
Нитрофурантоин	1	3,0
Прочие	8	24,2

Структура резистентности *E. coli* у пациентов 3-й группы представлена в таблице 4. Наиболее часто встречались штаммы *E. coli*, резистентные к аминогликозидам и цефалоспорином (37,4%), аминогликозидам и нитрофуранам (16,7%) и цефалоспорином и карбапенемам (16,7%). Абсолютным лидером в структуре резистентности была комбинация аминогликозидов с цефалоспорином, по сравнению с остальными комбинациями - $p=0,014$.

Таблица 4

Структура резистентности *E. coli* у пациентов 3-й группы (с полирезистентностью)

Комбинации антимикробных препаратов	Абс.	%
Аминогликозиды + цефалоспорины	20	37,0
Аминогликозиды + нитрофурантоины	9	16,7
Цефалоспорины + карбапенемы	9	16,7
Аминогликозиды + фторхинолоны	5	9,3
Аминогликозиды + оксазолидиноны	4	7,4
Аминогликозиды + карбапенемы	4	7,4
Цефалоспорины + пенициллины	3	5,6

Среди выделенных изолятов *E. coli* с фенотипом множественной лекарственной устойчивости преобладающее большинство штаммов (53,3%) имели резистентность к комбинации аминогликозидов, пенициллинов, фторхинолонов и цефалоспоринов, $p<0,001$. Резистентность к комбинации пенициллинов, фторхинолонов и цефалоспоринов отмечена у

12 штаммов кишечной палочки (19,5%), $p=0,004$ (табл. 5). В остальных 27,2% случаях наблюдались 9 различных комбинаций групп antimicrobных препаратов.

Таблица 5

**Структура резистентности E. coli у пациентов 4-й группы
(с множественной резистентностью)**

Комбинации antimicrobных препаратов	Абс.	%
Пенициллины + фторхинолоны + цефалоспорины + аминогликозиды	33	53,3
Пенициллины + фторхинолоны + цефалоспорины	12	19,5
Пенициллины + фторхинолоны + цефалоспорины + тетрациклины	2	3,2
Пенициллины + фторхинолоны + цефалоспорины + карбапенемы + аминогликозиды	2	3,2
Пенициллины + фторхинолоны + аминогликозиды	2	3,2
Пенициллины + фторхинолоны + аминогликозиды + тетрациклины	2	3,2
Пенициллины + фторхинолоны + аминогликозиды + нитрофураны + цефалоспорины	2	3,2
Пенициллины + фторхинолоны + нитрофураны	2	3,2
Фторхинолоны + аминогликозиды + тетрациклины	2	3,2
Фторхинолоны + цефалоспорины + аминогликозиды + карбапенемы	2	3,2
Фторхинолоны + цефалоспорины + карбапенемы	1	1,6

В результате исследования установлено, что в группе с множественной резистентностью E. coli в 92,0% случаях в комбинациях antimicrobных препаратов встречались пенициллины с фторхинолонами (табл. 5), в 83,87% случаях - фторхинолоны с цефалоспоридами, в 82,4% - комбинации пенициллинов, фторхинолонов и цефалоспоринов ($p<0,001$ по сравнению с другими комбинациями).

В клинической практике препаратами выбора для эмпирического лечения инфекции мочевых путей являлись фторхинолоны и цефалоспорины. Обращает внимание, что при наличии инфекции у больных с мочекаменной болезнью более, чем у четверти пациентов (29,2%) имелась множественная резистентность, однако вышеперечисленные группы antimicrobных препаратов назначались с высокой частотой, без учета локальных данных по антибиотикорезистентности.

Штаммы E. coli, чувствительной ко всем исследуемым antimicrobным препаратам, были выделены у 29,7% пациентов. Аналогичные показатели отмечены при исследовании резистентности возбудителей при инфекции мочевыводящих путей в Волгоградской области [11].

Фенотип множественной лекарственной устойчивости, то есть резистентность к трем и более группам антибактериальных препаратов, установлен у 29,2% больных с обострением мочекаменной болезни. Эти пациенты были госпитализированы в стационары города Воронежа с внебольничной инфекцией, однако все они еще на догоспитальном этапе являлись носителями штаммов *E. coli* с множественной резистентностью.

Проведенное исследование показывает необходимость микробиологического мониторинга как на локальном, так и региональном уровнях, что является основой для оптимизации антимикробной терапии. Кроме того, необходимы качественные клинические исследования для изучения причинно-следственных связей между отдельными индивидуальными характеристиками пациентов и фенотипом выделенных от них возбудителей. Это дает возможность для оптимизации персонализированного подхода к назначению антибиотиков.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у пациентов с мочекаменной болезнью и с признаками инфекции мочевых путей кишечная палочка обнаружена в 42,4% случаях. Всего 29,7% штаммов кишечной палочки чувствительны ко всем исследованным антибиотикам, 70,3% штаммов имели различные фенотипические варианты резистентности: 15,6% - были монорезистентны (устойчивы к одной группе антимикробных препаратов), 25,5% - полирезистентны (устойчивы к двум группам), и 29,2% имели множественную резистентность. В структуре штаммов *E. coli* с монорезистентностью чаще имеет место устойчивость к ампициллину и цефтриаксону; с полирезистентностью – к комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами. Среди выделенных изолятов *E. coli* с фенотипом множественной лекарственной устойчивости преобладающее большинство штаммов (53,3%) имели резистентность к комбинации аминогликозидов, пенициллинов, фторхинолонов и цефалоспоринов, второе место заняла комбинация пенициллинов, фторхинолонов и цефалоспоринов.

Для дифференцированного подхода к назначению антимикробной терапии у пациентов с мочекаменной болезнью требуются клинические исследования, направленные на установление причинно-следственных связей между фенотипом выделяемой флоры и индивидуальными характеристиками больных.

Список литературы

1. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Коган М.И. Современное состояние

антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования "ДАРМИС" (2010–2011) // КМАХ. 2012. №4. С. 280-302.

2. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «Дармис-2018» // КМАХ. 2019. №2. С. 134-146.

3. Филимонова О.Ю., Столярова Л.Г., Сидоренко С.В., Ротт И.М., Лысенко Т.И., Нархова Т.В., Дмитриева В.А., Головенко Г.И., Власова И.В., Сафонова Т.Б., Тараненко Л.А. Видовой состав возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей и чувствительность основных уропатогенов к антибактериальным препаратам в Москве // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. С. 58-61.

4. Hooton T.M. Uncomplicated urinary tract infection. *New England Journal of Medicine*. 2012. Vol. 366. No 11. P.1028-37. doi: 10.1056/NEJMcп1104429.

5. Ny S., Edquist P., Dumpis U., Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Hermes J., Kling A-M., Klingeberg A., Kozlov R., Källman O., Lis D., Pomorska-Wesołowska M., Saule M., Wisell K., Vuopio J., Palagin I. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from outpatient urinary tract infection in women in six European countries including Russia. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2018. Vol.17. P. 25-34. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.11.004.

6. Спивак Л.Г., Рапопорт Л.М., Платонова Д.В., Цариченко Д.Г., Евдокимов М.С., Демидко Ю.Л., Еникеев Д.В., Россоловский А.Н. Вопросы спектра и локальной чувствительности *E. coli* у пациенток с острой неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей – обзор результатов исследования M. Seitz и собственных наблюдений // Урология. 2018. №3. С. 58-62 DOI: 10.18565/urology.2018.3.58-62.

7. Lutgring J.D., Limbago V.M. The Problem of Carbapenemase-Producing-Carbapenem-Resistant-Enterobacteriaceae Detection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016. Vol. 54. No. 3. P. 529-34. DOI: 10.1128/JCM.02771-15.

8. Дервянко Т.И., Бобровский Р.Н., Агранович Н.В., Рыжков В.В. Оптимизация метафилактики камнеобразования у пациентов со струвитным уролитиазом путем оценки инфекционного процесса в мочевыводящих путях // Эффективная фармакотерапия. 2018. №2. С. 8-9.

9. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Терапия инфекции мочевыводящих путей на фоне уратного нефролитиаза // РМЖ. 2019. Т. 27. № 2. С. 48-52.

10. Мамчик Н.П., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Гончарова Н.Ю., Миляева Н.И., Хаперсков А.В. Структура и резистентность ведущих уропатогенов внебольничных

инфекций мочевых путей в г. Воронеже за период 2013-2014 гг. // Медицинский альманах. 2017. № 4 (49). С. 63-65.

11. Барканова О.Н., Векильян М.А., Реброва Е.В., Шепелева Ю.Б. Уровень антибиотикорезистентности возбудителей калькулезного пиелонефрита в отделении урологического профиля города Волгограда в 2013 г // Вестник Волгоградского государственного университета. 2016. №4. С.13-16.