

Антибіотикорезистентність родини *Enterobacteriaceae* spp. як основного збудника інфекцій сечової системи серед дорослого населення жіночої статі

Т. О. Безрук

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Надзвичайно серйозною проблемою в медицині, зокрема нефрології, є чимраз більша антибіотикорезистентність серед збудників інфекційно-запальних захворювань. Обізнаність щодо регіональної бактеріальної резистентності збудників інфекцій сечової системи є «базисом» диференційованого підходу до емпіричного застосування антибактеріальних препаратів як патогенетичного лікування цієї патології.

Мета роботи – встановити спектр і динаміку в антибіотикорезистентності бактерій родини *Enterobacteriaceae* як домінуючого серед груп збудників інфекцій сечової системи в дорослого населення жіночої статі Чернівецької області.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний аналіз етіологічного спектра та антибактеріальної резистентності уропатогенів, що ідентифіковані у 396 зразках сечі пацієнтів, які мешкають у Чернівецькій області (2009–2013 рр.), з метою верифікації «інфекцій сечової системи» (ИСС).

Результати. Виділено 99 штамів бактерій родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) в етіологічно значущих кількостях; вивчено спектр чутливості виділених штамів до антибактеріальних препаратів (антибіотиків); проаналізовано часові динамічні зміни в антибіотикорезистентності ентеробактерій як збудників інфекцій сечової системи.

Висновки. Динаміка (2009–2013 рр.) резистентності штамів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) як основного збудника інфекцій сечової системи у жінок, які проживають у Чернівецькій області, була залежною від групи антибактеріальних засобів і мала здебільшого «хвилеподібний», різновекторний характер. Результати дослідження свідчать, що уропатоген *E. coli*, що виділений у жінок регіону, зберігає чутливість до антибіотиків пеніцилінового ряду ($\chi^2=3,89$; $p<0,05$), фторхінолонів ($\chi^2=9,15$; $p<0,01$) та левоміцетину ($\chi^2=5,37$; $p<0,05$); прослідковується чітка тенденція до зменшення антибіотикорезистентності штамів *E. coli* до цефалоспоринових першого покоління та наявність «хвилеподібної кривої» резистентності до цефалоспоринових третього покоління. Регіональний мікробіологічний моніторинг дає змогу запобігання розвитку бактеріальної мультирезистентності уропатогенів – внесення змін до локальних клінічних протоколів лікування хворих на ИСС у лікувальних закладах Чернівецької області.

Ключові слова: інфекції сечової системи, ентеробактерії, антибіотикорезистентність.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 67–71

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91713

E-mail: tetyanabezruk@yandex.ru

Антибиотикорезистентность семейства *Enterobacteriaceae* spp. как основного возбудителя инфекций мочевой системы среди взрослого населения женского пола

Т. А. Безрук

Чрезвычайно серьёзной проблемой в медицине, в частности нефрологии, является растущая антибиотикорезистентность среди возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний. Знание региональной бактериальной резистентности возбудителей инфекций мочевой системы является «базисом» дифференцированного подхода к эмпирическому применению антибактериальных препаратов в качестве патогенетического лечения данной патологии.

Цель работы – установить спектр и динамику в антибиотикорезистентности бактерий семейства *Enterobacteriaceae* как доминирующего среди групп возбудителей инфекций мочевой системы у взрослого населения женского пола Черновицкой области.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ этиологического спектра и антибактериальной резистентности уропатогенов, идентифицированных в 396 образцах мочи пациентов, которые проживают в Черновицкой области (2009–2013 гг.), с целью верификации «инфекций мочевой системы» (ИМС).

Результаты. Выделено 99 штаммов бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением протей) в этиологически значимых количествах; изучен спектр чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам (антибиотикам); проанализированы временные динамические изменения в антибиотикорезистентности энтеробактерий как возбудителей инфекций мочевой системы.

Выводы. Динамика (2009–2013 гг.) резистентности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением протей) как основного возбудителя инфекций мочевой системы у женщин, проживающих в Черновицкой области, была зависимой от группы антибактериальных средств и имела в основном «волнообразный» разнонаправленный характер. Результаты исследования свидетельствуют: уропатоген *E. coli*, выделенный у женщин региона, сохраняет чувствительность к антибиотикам пенициллинового ряда ($\chi^2=3,89$; $p<0,05$), фторхинолонам ($\chi^2=9,15$; $p<0,01$) и левоміцетину ($\chi^2=5,37$; $p<0,05$); прослеживается чёткая тенденция к уменьшению антибиотикорезистентности штаммов *E. coli* к цефалоспорином первого поколения и наличие «волнообразной кривой» резистентности к цефалоспорином третьего поколения. Региональный микробиологический мониторинг даёт возможность анализировать спектр возбудителей ИМС и их чувствительность к антибактериальным лекарственным средствам, своевременно принять меры по предупреждению развития бактериальной мультирезистентности уропатогенов – внесение изменений в локальные клинические протоколы лечения больных на ИМС в лечебных заведениях Черновицкой области.

Ключевые слова: инфекции мочевой системы, энтеробактерии, антибиотикорезистентность.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 67–71

Key words:
urinary tract
infections,
enterobacteriaceae,
antibiotic
resistance.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (1),
67–71

Family *Enterobacteriaceae* spp. antibiotic resistance as the main pathogen of the urinary tract infections among adult women

T. O. Bezruk

A growing antibiotic resistance among the pathogens of infectious and inflammatory diseases is an extremely serious problem in medicine and nephrology, in particular. Knowledge of urinary tract infections pathogens regional bacterial resistance is the «basis» of a differentiated approach to empirical antibacterial treatment as a pathogenetic treatment of this pathology.

The aim of the article is to determine the range and dynamics of the family *Enterobacteriaceae* antibiotic resistance as dominate among different groups of the urinary tract infections pathogens in adult women of the Chernivtsi region.

Materials and Methods. A retrospective analysis of the bacteriological examination of 396 urine samples of the Chernivtsi region adult women (2009–2013) was conducted with the purpose of the diagnosis “Urinary Tract Infections” (UTI) verification.

Results. 99 strains of the family *Enterobacteriaceae* (except *Proteus*) were extracted in etiologically significant quantities. The range of the extracted strains sensitivity to antibiotic medicine (antibiotics) was investigated. Temporal dynamic changes of the antibiotic resistance of *Enterobacteriaceae* as the pathogens of the urinary tract infections were analyzed.

Conclusions. Dynamics (2009–2013) of the family *Enterobacteriaceae* strains resistance (except *Proteus*) as the main pathogen of the urinary tract infections in women living in Chernivtsi region was largely dependent on the group of antibacterials and mostly characterized by “undulating” varied pattern. Results of the study show that uropathogen *E. coli* extracted from the women living in this region retains sensitivity to penicillin series antibiotics ($\chi^2=3.89$; $p<0.05$), fluoroquinolones ($\chi^2=9.15$; $p<0.01$) and chloramphenicol ($\chi^2=5.37$; $p<0.05$). A clear tendency to reduce antibiotic resistance strains of *E. coli* to cephalosporins of the 1st generation and presence of “undulating curve” resistance to cephalosporins of the 3rd generation is traced. Regional microbiological monitoring makes it possible to analyze the spectrum of UTI pathogens and their sensitivity to antibacterial drugs, to take measures timely to prevent the development of uropathogen bacterial multiresistance and introduce modifications into local clinical protocols of UTI treatment in hospitals of the Chernivtsi region.

Резистентність до антибіотиків – актуальна проблема практичної медицини, зокрема нефрології [2,4]. На сьогоднішні дані щодо етіологічної структури, чутливості збудників до антибактеріальних препаратів у світі різняться, що свідчить про необхідність дослідження регіональних особливостей антибіотикорезистентності [1–4].

Мета роботи

Встановити спектр і динаміку в антибіотикорезистентності бактерій родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протею) як домінуючого серед груп збудників інфекцій сечової системи в дорослого населення жіночої статі Чернівецької області.

Матеріали і методи дослідження

Ретроспективно проаналізували результати «скринінгового» бактеріологічного дослідження 396 зразків сечі (протягом 2009–2013 рр.) пацієнтів з метою верифікації інфекцій сечової системи (ІСС) і визначення спектра чутливості виділених збудників ІСС до антибактеріальних препаратів (антибіотиків). З них 81 пацієнт (20,45%) був чоловічої статі та 315 (79,55%) – жінки. Вік обстежених: 19–35 років мали 223 особи (56,3%), 36–45 років – 68 (17,2%), 46–65 років – 89 (22,5%), старше за 65 – 16 (4%) обстежених.

Бактеріологічні дослідження зразків сечі здійснили на базі сектора мікробіологічних досліджень відділу медико-екологічних проблем (м. Чернівці) ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені Л. І. Медведя МОЗ України», м. Київ; родова та видова ідентифікація виділених штамів здійснювалась загальноприйнятими у клінічній мікробіології методами. До етіологічно значущих належали штами, кількість яких в 1 мл сечі перевищувала або була близькою до 1×10^3 колонієутворювальних одиниць (КУО) у випадку виді-

лення ентеробактерій. Під час виділення псевдомонад, золотистого стафілокока, дріжджоподібних грибків їх відносили до етіологічно значущих, якщо їхня кількість становила щонайменше 1×10^2 КУО в 1 мл. Антибіотико-чутливість штамів бактерій визначалася згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

Статистичне опрацювання результатів – оцінювання процентних часток за допомогою кутового перетворення Фішера. Відмінності частот у групах оцінювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона [5].

Результати та їх обговорення

Етіологічний спектр збудників ІСС, що виявлений у хворих, включав штами родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*), псевдомонади (*P. aeruginosa*), стафілококи (*S. aureus*, *S. epidermidis*), ентерококи (*E. faecalis*), стрептококи (*S. pyogenes*), дріжджоподібні грибки (*C. albicans*). Усього виділено 146 штамів збудників ІСС в етіологічно значущих кількостях; частота виділення представників родини *Enterobacteriaceae* становила 67,8% (99 штамів) від загальної кількості випадків виділення етіологічно значущої мікрофлори ($p<0,05$). Серед збудників родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протею) більшість становили штами *E. coli* – 94,94% випадків, траплялись і поодинокі випадки виділення з сечі *K. pneumoniae*, *C. freundii*. Щодо гендерного поділу пацієнтів, то за період спостереження в пацієнтів чоловічої статі виділили тільки 5 штамів *E. coli*, тому надалі аналіз динамічних змін в антибіотикорезистентності бактерій родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протею) як домінуючого серед груп збудників інфекцій сечової системи в дорослого населення Чернівецької області здійснювали на результатах, що отримали на під-

Таблиця 1. Динамічні зміни в антибіотикорезистентності штамів *E. coli* серед обстежених пацієнтів жіночої статі

рік	Характеристика уропатогенів / антибіотики														
		Карбеніцилін	Цефалексин	Цефазолін	Цефтазидім	Цефоперазон	Цефтриаксон	Гентаміцин	Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Пефлоксацин	Тетрациклін	Доксициклін	Канаміцин	Левоміцетин
2009	загальна кількість	18	18	17	18	14	18	18	15	18	18	18	18	18	18
	з них резистентних	12	5	4	1	2	3	1	4	7	7	9	12	2	6
	% резистентності	66,67	27,78	23,53	5,56	14,29	16,67	5,56	26,67	38,89	38,89	50,00	66,67	11,11	33,33
2012	загальна кількість	13	13	11	27	13	27	27	27	27	13	13	5	13	13
	з них резистентних	4	2	1	4	2	4	2	9	9	1	10	6	1	0
	% резистентності	30,77	15,38	9,09	14,81	15,38	14,81	7,41	33,33	33,33	3,70	76,92	46,15	20,00	0,00
χ^2		3,89	0,66	0,95	0,94	0,01	0,03	0,06	0,20	0,15	9,15	2,31	1,30	0,27	5,37
p		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

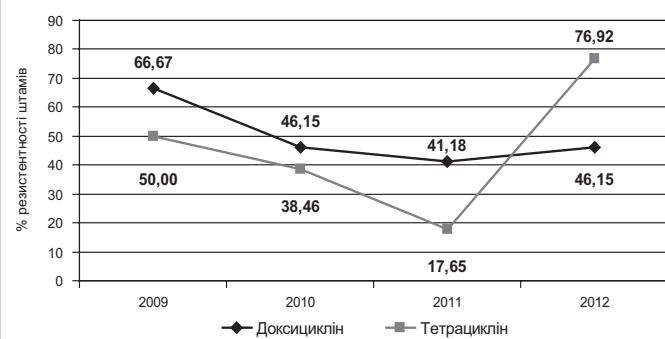
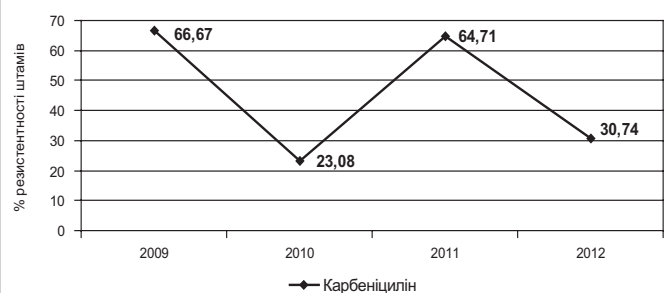
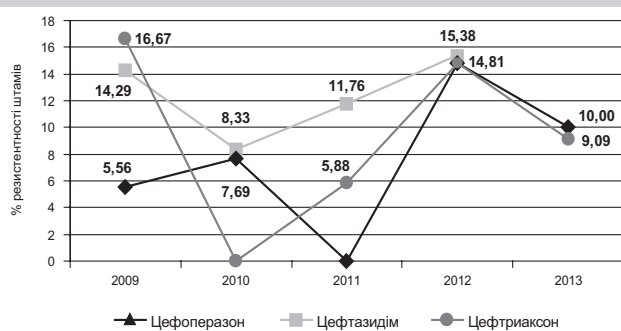
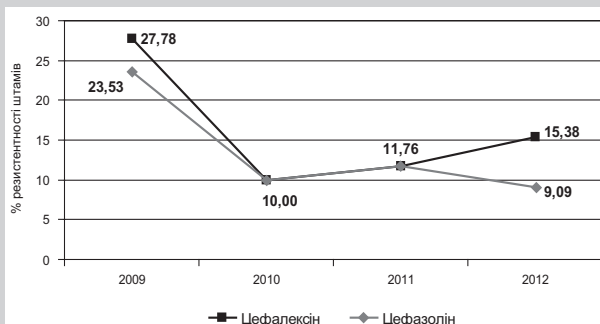
ставі обстеження пацієнтів жіночої статі, – 89 штамів *E. coli*.

Відсоток резистентності та його динаміка у виділених штаммах *E. coli* родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протею) була залежною від групи антибактеріальних засобів, до якої належав антибіотик (табл. 1).

Найвищу резистентність штами *E. coli* виявили у 2012 р. до тетрациклінів, із максимальним значенням – 76,9% до доксицикліну, $p < 0,05$ (рис. 1).

Динамічні зміни резистентності штамів *E. coli* як етіологічного збудника ІСС до препаратів цефалоспоринового ряду залежала від «покоління» антибіотику. Результати дослідження свідчать про чітку тенденцію до зменшення антибіотикорезистентності до цефалоспоринів першого покоління та «хвилеподібну криву» – до цефалоспоринів третього покоління (рис. 2).

Антибіотикорезистентність виділених штамів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протею) до препаратів фторхінолонового ряду знижувалась протягом 2009–2011 рр., а щодо пефлоксацину ($\chi^2 = 9,15$; $p < 0,01$) – до 2012 року (рис. 3). У 2012 році зафіксоване «спорадичне» зростання відсотка резистентних штамів уропатогенів до офлоксацину та ципрофлоксацину з різким спадом цього показника у 2013 році. Причому «криві» показників антибіотикорезистентності двох відзначених вище антибіотиків упродовж 2011–2013 рр. «копіюють» одна одну.

Рис. 1. Динаміка антибіотикорезистентності штамів *E. coli* до препаратів пеніцилінового та тетрациклінового рядів.Рис. 2. Динаміка антибіотикорезистентності штамів *E. coli* до препаратів цефалоспоринового ряду.

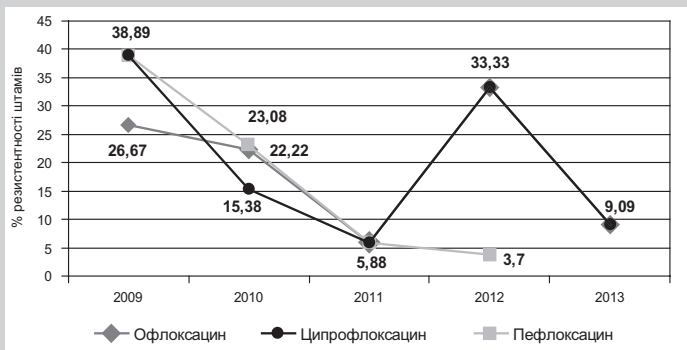


Рис. 3. Динаміка антибіотикорезистентності штамів *E. coli* до препаратів фторхінолонового ряду.

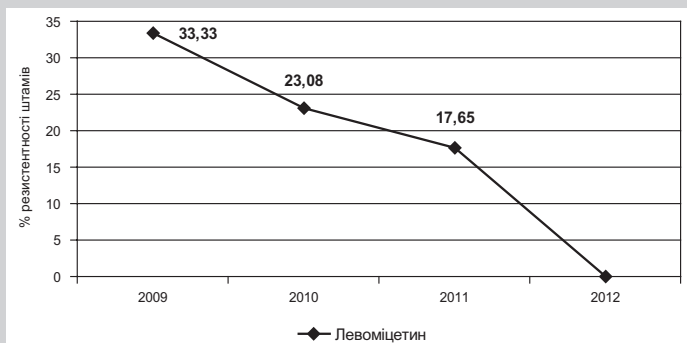
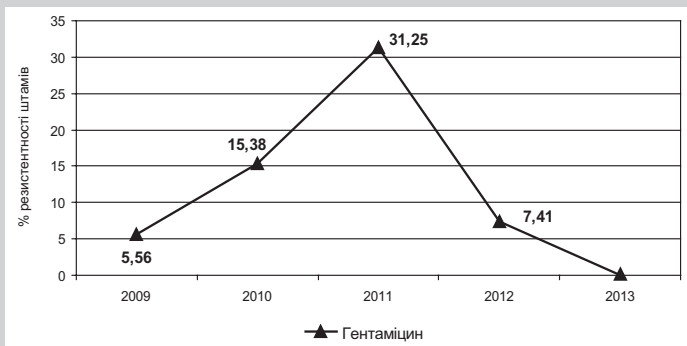


Рис. 4. Динаміка антибіотикорезистентності штамів *E. coli* до аміноглікозидів (гентаміцин) і левоміцетину.

Одним із можливих пояснень у виявлених динамічних змінах антибіотикорезистентності штамів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей), зокрема штамів *E. coli*, до препаратів антимікробної дії різних фармакологічних груп може бути «тривалість» та «інтенсивність» використання лікарського препарату в терапевтичних схемах лікування інфекцій сечової системи. Підтвердження цієї «гіпотези» – виявлене зниження відсотка резистентних штамів *E. coli* (2009–2012 рр.) до препаратів пеніцилінового ряду (карбеніциліну – $\chi^2=3,89$; $p<0,05$) (рис. 1), аміноглікозидів (гентаміцин) і левоміцетину ($\chi^2=5,37$; $p<0,05$) (рис. 4).

Не слід виключати впливу на показники чутливості до антибіотиків нераціональної (неконтрольованої та необґрунтованої, як приклад – самолікування) антибактеріальної терапії під час лікування ІСС насамперед на догоспітальному (амбулаторному) етапі надання медичної допомоги та сучасних тенденцій щодо підвищення рівня інтенсивності міграційних процесів у державі.

Висновки

1. При інфекціях сечовивідних шляхів серед дорослого населення жіночої статі в Чернівецькій області провідним етіологічним збудником є аутоштами *E. coli* (94,94%). Антибіотикорезистентність штамів *E. coli* залежить від властивостей фармакологічної групи, до якої належить антибактеріальний препарат, тривалості та інтенсивності його використання серед населення регіону.

2. Найвища резистентність штамів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) спостерігається до тетрациклінів (доксациклін – 76,9%, $p<0,05$).

3. Серед дорослих жінок Чернівецької області (2009–2013 рр.) спостерігалось зниження антибіотикорезистентності уропатогенів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) до препаратів фторхінолонового ряду (пефлоксацин – $\chi^2=9,15$; $p<0,01$), пеніцилінів (карбеніцилін – $\chi^2=3,89$; $p<0,05$) та левоміцетину ($\chi^2=5,37$; $p<0,05$).

4. Динаміка антибіотикочутливості не є «однапрямним» процесом постійного зростання резистентності; препарати, які «виходять» з медичної практики, з часом знову можуть виявляти високу антимікробну активність, що зумовлює потребу здійснення постійного регіонального моніторингу антибіотикочутливості збудників інфекцій сечової системи.

5. Регіональний мікробіологічний моніторинг дає змогу аналізувати спектр збудників ІСС та їхню чутливість до антибактеріальних лікарських засобів, своєчасно вжити заходів щодо запобігання розвитку бактеріальної мультирезистентності уропатогенів – внесення змін до локальних клінічних протоколів лікування хворих на ІСС у лікувальних закладах Чернівецької області.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі динаміки антибіотикорезистентності уропатогенів родини *Enterobacteriaceae spp.* серед хворих на ІСС жінок регіону залежно від віку, нозології захворювання та перебігу хвороби; динамічний контроль регіонального мікробіологічного моніторингу серед дорослого населення Чернівецької області.

Список літератури

- [1] Колесник М.О. Етіологічний спектр та десятирічний патерн антибактеріальної резистентності збудників неускладненої інфекції сечової системи (2005–2015 роки) / М.О. Колесник, Н.М. Степанова, В.Т. Крутліков // Український журнал нефрології та діалізу. – 2016. – №1(49). – С. 32–41.
- [2] Особливості мікробного спектру сечостатевої системи жінок з рецидивуючим пієлонефритом / О.А. Романенко, Н.М. Степанова, А.В. Руденко та ін. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – №1(37). – С. 25–31.
- [3] Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Ю.І. Фещенко, М.І. Гуменюк, О.С. Денисов // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – №1–2(23). – С. 4–10.
- [4] Guidelines on urological infections / M. Grabe (Chairman), V.C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen et al. // European Association of Urology. – 2013. – 106 p.
- [5] Rosner B. Fundamentals of biostatistics / B. Rosner. – 6th ed. – Belmont : Duxbury Press, 2003. – 682 p.

References

- [1] Kolesnyk, M., Stepanova, N., & Kruglikov, V. (2016). Etiological spectrum and antibiotic resistance pattern of bacteria causing uncomplicated urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2005–2015). *Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu*, 1(49), 32–41. [in Ukrainian].

- [2] Romanenko, O., Stepanova, N., Rudenko, A., Kruglikov, V., Lebid, L. & Kolesnyk, M. (2013). Osoblyvosti mikrobnogo spektru sechostatevoi systemy zhinok z retsydyvuyuchym pielonefrytom [Features of the microbial spectrum urogenital system of women with recurrent pyelonephritis]. *Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu*, 1(37), 25–31. [in Ukrainian].
- [3] Feshchenko, Yu. I., Gumenuk, M. I., & Denisov, O. S. (2010). Antybiotykorezystentnist mikroorhanizmiv. Stan problemy ta shliakhy yii vyryshennia [Antibiotic resistance of microorganisms. state of problem and way of decision]. *Ukrainskyi khimioterapevtychnyi zhurnal*, 1–2(23), 4–10. [in Ukrainian].
- [4] Grabe, M., Bjerklund-Johansen, T. E., Botto, H., Çek, M., Naber, K. G., Pickard, R. S., et al. (2013). Guidelines on urological infections. European Association of Urology.
- [5] Rosner, B. (2003). *Fundamentals of biostatistics*. Belmont: Duxbury Press.

Відомості про автора:

Безрук Т. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе:

Безрук Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about author:

Bezruk T. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of the Internal Medicine, "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.**Conflicts of Interest:** author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 02.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 19.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2017