

Problema rezistenței *E. Coli*, implicată în patologia urinară

O. Burduniuc

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, Chișinău

The Problem of *E. Coli* Resistance Involved in Urinary Pathology

E. coli is the normal microflora of the gastrointestinal tract. In certain states of health it may cause intestinal or extraintestinal disorders. According to scientific studies it was established that a simple test of susceptibility to chemotherapy by conventional antibiogram does not provide sufficient data for proper monitoring of antibacterial chemotherapy being required to use interpretive antibiogram tests based on synergy to accurately assess the level of resistance and molecular mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. Urinary infections are mostly determined by *Enterobacteriaceae* family, of which *E. coli* predominates.

Key words: *E. coli*, resistance, urinary pathology.

Проблема резистентности кишечной палочки в патологии мочевой системы

Кишечная палочка является нормальной микрофлорой желудочно-кишечного тракта. В некоторых состояниях здоровья она может вызвать кишечные и внекишечные инфекции. Согласно научным исследованиям установлено, что простой тест на чувствительность к химиотерапии обычными антибиотиками не дает достаточных данных для надлежащего контроля над антибактериальной терапией, следствием чего является необходимость точной оценки уровня резистентности и молекулярных механизмов устойчивости к бета-лактамам антибиотикам. В генезе мочевых инфекций преобладает семейство *Enterobacteriaceae*, из которой кишечная палочка самая частая.

Ключевые слова: кишечная палочка, лекарственная устойчивость у бактерий, урологические болезни.

E. coli reprezintă microflora normală a tractului gastro-intestinal. În anumite stări de sănătate, poate provoca diferite infecții intestinale și cu tropism extraintestinal. Conform studiilor științifice s-a stabilit, că simpla testare a sensibilității la chimioterapie prin antibiograma clasică, nu oferă date suficiente pentru o monitorizare corectă a chimioterapiei antibacteriene, fiind necesară și introducerea antibiogramei interpretative pe baza testelor de sinergism pentru aprecierea corectă a nivelului de rezistență și a mecanismelor moleculare ale rezistenței la antibioticele beta-lactamice. În geneza infecțiilor urinare predomină familia *Enterobacteriaceae* - *E. coli* deținând un loc important.

Infecțiile tractusului urinar (ITU) se referă la maladiile infecțioase cel mai des întâlnite în practica medicală. Prin incidența și prevalența înaltă, cu consecințe medicale și economice considerabile, tulpinile implicate în etiologia acestora, se mențin în atenția studiilor epidemiologice și bacteriologice [1, 2, 3].

Studii recente confirmă predominanța familiei *Enterobacteriaceae* în geneza infecțiilor urinare, 95% din cazurile de ITU (dintre care 80-95% de *Escherichia coli*, mai rar de *Proteus spp.* sau *Klebsiella spp.*), iar cca. 5% de *Pseudomonas aeruginosa*, stafilococi, candida etc. [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Unii specialiști susțin, că una din două femei au suferit, cel puțin un episod de o formă a infecției urinare [12, 13, 14, 15].

Reieșind din particularitățile anatomo-fiziologice, infecția urinară este mai frecventă la femei decât la bărbați (uretra la femei este scurtă și se află în vecinătatea vaginului și a orificiului anal). Construcția tractului urinar feminin favorizează ascensiunea bacteriilor, în special ca urmare a actului sexual. Unele femei au dereglări în aceste mecanisme de apărare (și anume alterarea colonizării normale vaginale cu lactobacillus din cauza utilizării spermicidelor, antibioticelor beta-lactamice, postmenopauzei). Altă categorie de femei prezintă recep-

tori, a căror densitate este determinată genetic, pe uroepiteliu pentru cili glicopeptidici ai unor uropatogeni. Sarcina predis-pune la infecții urinare prin tonusul și peristaltica ureterală; diabetul zaharat scade capacitatea de apărare a organismului; tulburări în evacuarea urinei. Urina este un mediu bactericid natural, cu un pH acid și o osmolaritate înaltă. În mod obișnuit, fluxul micțional determină eliminarea bacteriilor din tractul urinar, având un rol protector, iar în cazul spas-melor, staza urinară întâlnită în tumori/calculi ureterali sau la joncțiunea vezico-ureterală, cistocel, chist renal, sarcina, are loc obstrucția/alterarea fluxului urinar; vezica neurogenă; refluxul vezico-ureteral (RVU); cateterismul ureteral, precum și alte manevre instrumentale duc la dezechilibrul peliculei de mucină. Dar pelicula de mucină a epiteliului vezical inhibă aderența bacteriilor, prevenind colonizarea și infecția la acest nivel; prostatită bacteriană cronică.

Monitorizarea epidemiologică a rezistenței agenților etiologici ai ITU se efectuează permanent în multe țări, fie individual sau în proiecte comune majore ca SENTRY, ECO-SENS, ECO-NET. Unele dintre studiile multicentrice așa ca ECO-SENS; ECO-NET, se efectuează pe teritoriul țărilor Europene și Canada [16, 17].

Conform studiilor științifice s-a stabilit că simpla testare a sensibilității la chimioterapie prin antibiograma clasică nu ofera date suficiente pentru o monitorizare corectă a chimioterapiei antibacteriene, fiind necesară și introducerea antibiogramei interpretative pe baza testelor de sinergism pentru aprecierea corectă a nivelului de rezistență și a mecanismelor moleculare ale rezistenței la antibioticele beta-lactamice. Antibiograma difuzimetrică permite să se definească o serie de fenotipuri de rezistență microbiană. Spre deosebire de acestea, testele moleculare genetice detectează prezența beta-lactamazelor.

Pentru argumentarea necesității efectuării terapiei empirice și eficacității ei, sunt necesare studii multicentrice. Un astfel de studiu multicentric ARESC 2006 a fost efectuat în 61 de centre clinice în 10 țări, inclusiv și Rusia. Microflora gram-negativă a fost apreciată ca factor etiologic predominant în 83,5% din cazuri, iar gram-pozitivă în 16,5%. În marea majoritate a cazurilor, microorganismele gram-negative au fost reprezentate de tulpini de *E. coli* - 76,3%. La determinarea sensibilității la preparatele antibacteriene, s-au obținut date similare în toate centrele clinice. Rezultatele studiului confirmă faptul, că ampicilina, sulfanilamidele și cefuroximul nu trebuie utilizat în tratamentul empiric al infecțiilor urinare. De asemenea s-a stabilit o rezistență crescândă a *E. coli* la fluorochinolone, fapt ce constituie un motiv de preocupare serioasă (în unele țări rezistența la fluorochinolone a depășit deja 10%), ceea ce impune recomandarea foarte precaută a preparatelor date în tratamentul de rutină al ITU [18].

O mare majoritate a cercetătorilor consideră, că la alegerea rațională a tratamentului antibacterian empiric ar fi important să se diferențieze ITU comunitare (de ambulatoriu) de nosocomiale (intraspitalicești). ITU spitalicești sunt infecții nosocomiale, care au apărut după 48 de ore de la internarea pacienților. Etiologia ITU comunitare a fost bine studiată în ultimul deceniu. O particularitate deosebită a grupului dat constă în aceea, că spectrul de agenți patogeni este mai îngust și de obicei este prezentat de genul *E. coli* al familiei *Enterobacteriaceae* - 85-95%, spre deosebire de cele nosocomiale, care au un spectru mai divers (*S. Aureus*, *P. aeruginosa*, bacili-nonfermentativi gram-negativi, enterococi). O altă particularitate a ITU nosocomiale, este prezența unei game mai largi de tulpini rezistente la antibiotice [19].

Infecțiile comunitare ale tractusului urinar sunt diagnosticate atât la persoanele nespitalizate, cât și la cele spitalizate [20, 21].

Un alt studiu multicentric UTIAP-I și UTIAP-II UTIAP-3, la care au participat 8 centre din 6 orașe ale Federației Ruse, în anii 1998-2005 au inclus bolnavi adulți cu ITU, aflați la tratament ambulator. Conform rezultatelor studiului dat, s-a observat că agentul etiologic principal la pacienții ambulatori este *E. coli* (85,5%). În toate regiunile Federației Ruse s-a detectat o rezistență vădită a *E. coli* la ampicilină și co-trimoxazol, ceea ce nu permite recomandarea lor pentru tratament. În Federația Rusă au fost determinate unele particularități geografice, deoarece este necesară monitorizarea antibioretistenței atât la nivel regional cât și la nivel de țară [11, 22].

European Antimicrobial Resistance Surveillance Sistem (EARSS) raportează pentru anii 2006-2007, în România, o rezistență crescută la aminopeniciline, urmată de rezistența la fluoroquinolone și la cefalosporinele de generația a III.

Majoritatea cercetărilor au constat în faptul, că *E. Coli*, izolate din urina pacienților, posedă o rezistență vădită la antibiotice, inclusiv produc și enzimele BLSE. Acestea pot prezenta o rezistență naturală la antibiotice sau dobândită. Rezistența naturală este determinată genetic, fiind purtată de cromozom, este transmisibilă la descendenți (transmisie verticală), în timp ce transmisia orizontală este rară. Rezistența dobândită este mediata de un suport genetic, aparținând unui element mobil (plasmide, transpozoni). Ea are capacitatea de a fi transmisibilă orizontal, uneori

și între specii diferite, transmiterea pe verticală fiind de asemenea posibilă [23].

În Franța primele semnalări despre Enterobacteriile producătoare de BLSE, au fost în anul 1984. Tulpinile rezistente producătoare BLSE de tipul CTX-M sunt endemice în America Latină, Japonia și unele regiuni ale Europei de Est, spre deosebire de Franța, Vestul Europei și SUA, unde aceste tulpini sunt emergente [5, 21].

Savanții din Rusia, în urma unui studiu, cercetând 904 tulpini nosocomiale de *Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*, colectate de la 28 de spitale și analizate pentru producția BLSE, au stabilit că: 115 izolate au prezentat gene pentru CTX-M. Acest studiu oferă mai multe dovezi cu privire la difuzarea la nivel global de CTX-M de tip ESBLs și pune accentul pe necesitatea monitorizării epidemiologice a lor [18].

În urma unui studiu în Olanda s-au observat diferențe regionale privind rezistența *E. coli* la antibiotice [22].

Extinderea BLSE, produse de Enterobacterii în prezent necesită reevaluarea tratamentului infecțiilor urinare cu antibiotice. Problema dată este mai stringentă în țările unde *E. coli* este producătoare de BLSE și prevalează la nivel comunitar. Datorită acestui fapt există riscul răspândirii CTX-M în diferite părți ale lumii [20].

Potrivit datelor Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, în anul 2007 în Republica Moldova prevalența generală a populației prin bolile aparatului genito-urinar a constituit 464,4 cazuri la 10 mii locuitori [23].

După datele oficiale ale CMP teritoriale *E. coli* a fost rezistentă la acid nalidixic (30,6 ± 1,7%), amikacin (40,6 ± 1,1%), amoxiclav (35,9 ± 2,7%), ampicilină (77,7 ± 1,0%), co-trimoxazol (42,3 ± 1,9%), kanamicină (56,4 ± 2,5%), cefalotină (60,4 ± 1,2%), cefazolină (39,0 ± 1,3%), cefepim (39,8 ± 2,2%), cefaperazon (30,6 ± 4,0%), ceftazidim (38,6 ± 1,4%), ciprofloxacina (17,0 ± 0,8%), doxiciclină (57,4 ± 3,1%), gentamicină (32,8 ± 0,9%), meropenem (67,2 ± 6,0%), imipenem (7,8 ± 1,2%), chloramfenicol (24,7 ± 0,9%), norfloxacina (21,6 ± 3,8%), ofloxacina (14,3 ± 0,8%) [21].

Conform datelor CNȘPMP privind studierea sensibilității *E. coli* izolată din materiile fecale ale bolnavilor cu BDA, a fost stabilită ca cea mai rezistentă dintre reprezentanții *Enterobacteriaceae* și alți agenți bacterieni. În anii 2007-2009 ea a fost rezistentă la 20 antibiotice, din cele 21 monitorizate pentru determinarea rezistenței și a atins 38,5% - la cefaperazonă, 44,0% - la cefazolină, 48% - la kanamicină, 49,8% - la cefamandol, 50,1% - la furazolidonă, 80,6% la ampicilină și 92,3% - la cefalotină [20].

Studiul dat a avut ca scop studierea rezistenței agenților cauzali ai infecțiilor intestinale, din care face parte și *E. coli*.

S-a determinat profilul antibioretistenței *E. coli* (n = 2057) la preparatele antimicrobiene, care s-au dovedit a fi extrem de variate și a cuprins toate clasele de antibiotice: mai frecvent la peniciline, aminoglicozide, folate, phenicole, nitrofurane și cefalosporinele generației I-III. Profilul antibioretistenței a fost mai limitat la cefalosporinele de generația IV, carbopeneme (meropenem), quinolone (acid nalidixic) și fluoroquinolone, (ciprofloxacina).

Tulpini de *E. coli* rezistente la 10 clase (sensibilă numai la meropenem), una - la 9 clase (sensibilă la meropenem și cipro-

floxacină), 4 tulpini au fost rezistente la 8 clase de antibiotice (peniciline + aminoglicozide + folate + phenicole + tetracycline + nitrofurane + piperacilin/tazobactam) și 4 tulpini – la 7 clase de antibiotice (peniciline + folate + aminoglicozide + phenicole + tetracycline + nitrofurane + piperacilin/tazobactam), la 6 clase (în diferite variante) – 129, la 5 clase (în diferite variante) – 436, la 4 clase (în diferite variante) – 991, la 2-3 clase (în diferite variante) – 2034 tulpini. Mai frecvent s-a stabilit multirezistența tulpinilor depistate la ampicilină + cephalothină + kanamycină + tetracyclină + furazolidon.

La toate antibioticele clasei aminoglicozide au fost rezistente 17 tulpini și la toate antibioticele clasei cefalosporine – 94 tulpini [22].

Astfel de cercetări privind sensibilitatea tulpinilor de *E. coli* la antibiotice depistate din urină în republică nu s-au efectuat anterior. Din această cauză nu se poate compara și face unele concluzii despre rezistența *E. Coli*, depistată în masele fecale.

Participarea *E. coli* în etiologia infecțiilor urinare, îndeosebi la pielonefritele acute și cronice nu poate fi legată și cu toxiinfecțiile alimentare, suportate anterior.

La moment s-a inițiat un studiu comparativ al rezistenței *E. Coli*, izolată din masele fecale și urină, a mecanismelor de transmitere a rezistenței acestui agent, care va da posibilitate de a clarifica mai multe probleme în patologia cauzată de *E. coli* și anume va ajuta medicul practician să se orienteze mai bine în conduita diagnostică și terapeutică la pacienții cu ITU ca și în aplicarea unei strategii eficiente din punct de vedere al cost/eficienței.

Concluzii

1. În geneza infecțiilor urinare predomină familia *Enterobacteriaceae*, *E. coli* deținând un loc important.

2. Utilizarea largă a preparatelor antimicrobiene a dus la apariția tulpinilor multirezistente la antibiotice, la creșterea numerică a infecțiilor urinare și la complicarea tabloului lor clinic. Se remarcă o creștere a rezistenței acestor tulpini la tot mai multe antibiotice și chimioterapice chiar și la cefalosporinele de generația III (C3G), prin producția de β -lactamaze de tip CTX-M.

3. În ultimii ani interesul pentru aceste enzime ESBL a crescut devenind o mare realitate medicală. Introducerea antibioticelor oximino beta-lactam, a determinat apariția de noi beta-lactamaze. Prezența acestora, plus rezistența crescută la quinolone mediată plasmidial, a început să creeze probleme importante în clinica terapeutică.

4. Necesitatea studierii fenomenului de rezistență a *E. coli* nu numai prin metode fenotipice, ci și molecular-genetice.

5. Extinderea BLSE, produse de Enterobacterii, în prezent necesită reevaluarea tratamentului cu (nimicirea) țintirea agenților microbieni pe baza antibioticogramei și implementarea unui sistem de supraveghere (monitorizare) epidemiologică a fenomenului de rezistență.

6. Este necesară o colaborare mai bună între laborator și clinică, ceea ce va permite, în viitor, realizarea unor politici

de bună practică terapeutică aptă să prevină răspândirea tulpinilor polirezistente la chimioterapice.

Bibliografia

1. Bishop C. Uncomplicated urinary tract infection. *J. EAU*. 2004;143-150.
2. Maggs R. Urinary tract infection. *Nurs. Stand*. 2007;21(45):55.
3. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Thongmak S, et al. Primary vesicoureteral reflux mediated renal scarring after urinary tract infection in Thai children. *Nephrology*. 2008;13(1):38-42.
4. Donnenberg MS. *Escherichia coli*: virulence mechanisms of a versatile pathogen. San Diego, California: Academic Press;2002.
5. Gupta K. Addressing Antibiotic Resistance. *Am J Med*. 2002;113(1A):29S-34S.
6. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician*. 2005;71(5):933-42.
7. Hernandez-Burruezo J, Omar M, Aliaga Martinez L, et al. Urinary tract infections. *Med. Clin*. 2007;129(18):707-715.
8. Jensen C, Walter S. Urinary tract infections-occurrence, causes and prevention. *Ugeskr Laeger*. 2007;169(49):4265-4268.
9. Neal DE Jr. Complicated urinary tract infections. *Urol. Clin. North. Am*. 2008;35(1):13-22.
10. Negru CO, Gheorghiu E, Todor C, et al. Tulpini de enterobacterii secretoare de beta-lactamaze cu spectru extins izolate în infecțiile urinare de ambulatoriu. *Igienă și Sănătate Publică*. 2008;58(4):10-1.
11. Рафальский ВВ, Строчунский ЛС, Кречикова ОИ, и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II. *Урология*;2004;2:13-17.
12. Lindsey N, Peter A, Anderson M, et al. Uncomplicated urinary tract infection in women: Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Can Fam Physician*. 2006;52(5):612-618.
13. Mangin D, Toop L. Urinary tract infection in primary care. *BMJ*. 2007;334(7594):597-598.
14. Moore E, Jackson S, Boyko E, et al. Urinary Incontinence and Urinary Tract Infection: Temporal Relationships in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol*. 2008;111(2):317-323.
15. Кисина ВИ, Забириев КИ. Урогенитальные инфекции у женщин: Клиника, диагностика, лечение. МИА. 2005;280.
16. Kahlmeter G. An International Survey of the Antimicrobial Susceptibility of pathogens from Uncomplicated Urinary Tract Infections: the ECOSENS Project. *J Antimicrob. Chemother*. 2003;51(1):69-76.
17. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2002;46 (8):2540-5.
18. Винаров АЗ. Современные подходы к диагностике и лечению неосложненной инфекции мочевыводящих путей: результаты исследования ARESC. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2009;3.
19. Рафальский ВВ. Антибактериальная терапия острой гнойной инфекции почек. *Consilium Medicum*. 2006;8(4).
20. Mohammed Akram, Mohammed Shahid, Asad U Khan. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2007;6:4.
21. Сидоренко С. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации. *Consilium Medicum*. 2007;9(1).
22. Рафальский ВВ, Малев ИВ, Рохликов ИМ, и др. Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: динамика устойчивости основных возбудителей в России. *Справочник поликлинического врача*. 2006; 4(7).
23. Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*. 1998;27:10-22.
24. Schentag JJ, Strenkoski-Nix LC, Nix DE, et al. Pharmacodynamic interactions of Antibiotics Alone and in Combination. *Clin Infect Dis*. 1998;27:40-46.

O. Burduniuc, cercetător științific

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

Chișinău, str. Gh. Asachi, 67 a

Tel.: 729612

Recepționat 16.04.2010