

Жмуров В.А., Жмуров Д.В., Лукашенко А.В., Кузнецов В.В.,
Мокин Е.А., Могилевец П.В., Алекберов Р.И., Ахметьянов М.А.

Антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность штаммов микроорганизмов, вызывающих первичный острый пиелонефрит у лиц, проживающих на территории Тюменской области

ФГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г.Тюмень

Zhmurov V.A., Zhmurov D.V., Lukashenok A.V., Kuznetsov V.V., Mokin E.A., Mogilevets P.V., Alekberov R.I., Akhmetianov M.A.

Antibiotic sensitivity and antibiotic resistance of strains of microorganisms causing primary acute pyelonephritis in people living in the Tyumen region

Резюме

Рациональный подход к антибиотикотерапии, учитывающий региональную антибиотикорезистентность (АБ) и антибиотикочувствительность (АЧ), играет важную роль при лечении первичного острого пиелонефрита (ПОП). Целью работы было определение наиболее оптимальных препаратов в зависимости от возбудителя пиелонефрита. Для этого использовался ряд статистических методов, а именно тест Манна-Кендалла, процент разброса, метод главных компонент и было представлено их подробное описание. При обследовании 1581 образцов мочи, содержащих таких возбудителей как *E. Coli*, *Klebsiella* и *Proteus* соответственно, была выявлена растущая с годами лекарственная устойчивость к некоторым группам антибиотиков, которые широко применяются при лечении ПОП. По данным исследования препаратами выбора при выделении из мочи *E. Coli* являются парентеральные фторхинолоны и цефалоспорины, при этом препаратами резерва являются карбапенемы, которые доказали свою эффективность в отношении большинства штаммов бактерий. Данные препараты целесообразно рекомендовать для лечения первичного острого пиелонефрита.

Ключевые слова: пиелонефрит, антибиотикотерапия

Summary

A rational approach to antibiotic therapy, taking into account regional antibiotic resistance (AB) and antibiotic sensitivity (ACH), plays an important role in the treatment of primary acute pyelonephritis (POP). The aim of the work was to determine the most optimal drugs, depending on the causative agent of pyelonephritis. For this, a number of statistical methods were used, namely, the Mann-Kendall test, the percentage of variation, the method of the main components, and their detailed description was presented. During the examination of 1581 urine samples containing such pathogens as *E. Coli*, *Klebsiella* and *Proteus*, respectively, drug resistance to certain groups of antibiotics, which are widely used in the treatment of POP, has been growing over the years. According to the study, the drugs of choice for urine *E. coli* are parenteral fluoroquinolones and cephalosporins, while the reserve drugs are carbapenems, which have proven to be effective against most strains of bacteria. These drugs should be recommended for the treatment of primary acute pyelonephritis.

Keywords: pyelonephritis, antibiotic therapy

Введение

Пиелонефрит является одной из самых распространенных форм поражений почек и занимает второе место среди всех заболеваний человека уступая лишь острым респираторным заболеваниям. В связи с этим проблема

подхода к лечению острого пиелонефрита в настоящее время не потеряла своей актуальности и остается не до конца решенной. Заболеваемость острым пиелонефритом в среднем составляет 15,7 случаев на 100 тыс. населения в год [7-10]. В этиологии первичного острого

пиелонефрита (далее ПОП) доминирующее положение занимают условно-патогенные бактерии, из которых наиболее часто *E. Coli* и в меньшей степени *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococci* и *Enterobacter* [1-4]. Реже заболевание вызывается другими возбудителями [2, 6]. Следует отметить, что в большинстве случаев возбудитель высевается не один, а конгломератами из нескольких видов бактерий [11]. Лечение ПОП чаще всего основано на применении антибиотикотерапии, которая в подавляющем большинстве случаев затруднена из-за морфофункциональных особенностей почек, способствующих росту и размножению штаммов возбудителей, устойчивых к природным факторам защиты организма. Кроме того, для достижения достаточной эффективности лечения необходимо создать высокую концентрацию антибактериального препарата в интерстициальной ткани почки [12-14]. Важную роль в значительном снижении эффективности антибиотикотерапии играет наличие микробных сообществ, которые характеризуются клетками, прикрепленными к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, и демонстрирующих изменение фенотипа, выражающееся в изменении параметров роста и экспрессии специфичных генов. В связи с этим активно появляются штаммы бактерий резистентных к антибиотикам и местным факторам защиты иммунной системы [14-16]. Другим фактором развития антибиотикорезистентности, является продолжительное лечение в стационаре и большое количество урологических манипуляций, повышающих риск инфицирования нозокомиальными штаммами возбудителей, что становится одним из основных проблемных аспектов подхода к терапии ПОП [19]. В последние годы отмечается увеличение резистентности основных возбудителей острого пиелонефрита к некоторым используемым антибиотикам (ампициллину, ципрофлоксацину) [17, 18].

Цель работы. Исследование антибиотикочувствительности (далее АЧ) и антибиотикорезистентности (далее АР) бактерий, вызывающих первичный острый пиелонефрит, для подбора оптимальной схемы антибиотикотерапии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе МСЧ "Нефтяник" г. Тюмени. Для эксперимента были взяты 1581 образец микроорганизмов, высеянных из мочи пациентов, страдающих ПОП. Для определения уровня бактериурии на исследование забирали среднюю порцию утренней мочи. Исследуемый материал доставляли в лабораторию в течение 1 часа. Количественный и качественный состав микрофлоры мочи определяли на следующих питательных средах: Эндо, Сабуро, желточно-солевой агар, 10% кровяной агар, приготовленный на основе агара Мюллера-Хинтона с добавлением бараньих эритроцитов, среда КАБ, Блаурокка. Посевы инкубировали в аэробных и анаэробных (10% CO₂, 10% H₂, 80% N₂) условиях в течение 2-4 суток. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам

с помощью Lachema тест-систем. Было решено выявить, как меняется устойчивость к ряду антибиотиков с 2010-го по 2016-й год у нескольких видов бактерий, высеянных у пациентов с ПОП. Показатель устойчивости для каждой бактерии и каждого антибиотика представлялся в виде временного ряда. Показатель устойчивости определялся как доля пациентов с устойчивыми к антибиотик у штаммами среди всех пациентов, у которых проводилось гестирование штамма на устойчивость к этому антибиотику. Если для какого-либо антибиотика за определенный год не было сведений, то этот временной ряд удалялся из рассмотрения. В итоге была построена таблица (см. Таблицу 1). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ MS Office 2016 и Statistica 6.0. Для оценки статистической значимости полученных результатов использовались метод главных компонент, тест Манна-Кендалла и процент разброса. Таблица 1 была обработана по методу главных компонент, в результате чего была построена диаграмма разброса (рис.2), расположение точек на которой позволяет судить об уязвимости исследуемых возбудителей к тем или иным антибиотикам.

Результаты и обсуждение

При бактериологическом исследовании 1581 образцов мочи с ПОП наиболее часто встречались три вида возбудителей: *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*. Количество в исследуемом материале преобладала кишечная палочка (66,8%), на втором месте клебсиелла (28,5%) и на третьем – протей (3,7%), при этом 1% составляют все прочеевозбудители. Все выделенные из образцов мочи штаммы проверялись на АЧ и АР к следующим группам препаратов:пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны, карбапенемы, полимиксины, другие группы антибиотиков. Из данных групп были выделены антибиотики, которые наиболее часто используются в лечении ПОП и являются актуальными в настоящее время, а именно: ампициллин, гентамицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, цефоперазонсульбактам, меропенем, имипенем, эртапенем, фосфомицин, тазобактам. Усредненная АЧ к антибиотикам у *E. Coli* за шесть лет составила 88,097%, АР 11,903% соответственно. Особенно высокая чувствительность *E. Coli* была выявлена к гентамицину (90,914%), цефоперазонсульбактаму (97,15%), меропенему (99,2%), имипенему (98,286%), эртапенему (97,3%), фосфомицину (98,633%), тазобактаму (96,633%). Абсолютная АЧ наблюдается при применении полимиксинов. Усредненная АЧ к антибиотикам у *Klebsiella* за шесть лет составила 75,931%, АР 24,069% соответственно. По результатам исследования *Klebsiella* высокочувствительна к группе карбапенемов: меропенему (94,171%), имипенему (93,629%), эртапенему (94,867%). Абсолютная чувствительность наблюдается к полимиксинам. Усредненная АЧ к антибиотикам у *Proteus* за шесть лет составила 84,833%, АР 15,167% соответственно. Усредненная высокая чувствительность *Proteus* наблюдается к группе карбопенемов, а именно - меропенему (96,117%), имипенему (97,617%), эртапене-

Таблица 1. Данные, полученные при статистической обработке значений антибиотикорезистентности некоторых возбудителей.

Тип возбудителя	Антибиотик	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	PC1	PC2
E. coli	Ампициллин	0,514	0,377	0,414	0,585	0,303	0,312	0,29	0,960795	-0,25181
	Гентамицин	0,057	0,072	0,021	0,057	0,202	0,115	0,112	0,208784	0,110871
	Ципрофлоксацин	0,286	0,217	0,207	0,33	0,25	0,291	0,323	0,720547	0,182571
	Меропенем	0	0,007	0,014	0	0,01	0,01	0,01	0,017505	0,006699
	Имипенем	0	0,007	0,028	0	0,06	0,01	0,01	0,040047	0,001166
Klebsiella	Ампициллин	0,769	0,442	1	0,854	0,474	0,54	0,588	1,568649	-0,53311
	Ципрофлоксацин	0,769	0,423	0,5	0,646	0,32	0,1	0,118	1,503312	0,29595
	Меропенем	0	0,077	0,05	0,097	0,064	0,06	0,06	0,136921	0,010559
	Имипенем	0	0,077	0,05	0,097	0,064	0,07	0,06	0,145444	0,031714
Proteus	Ампициллин	0,87	0,652	0,909	0,609	0,555	0,292	0,2	1,624045	-0,30419
	Ципрофлоксацин	0,609	0,261	0,364	0,565	0,5	0,312	0,1	1,107743	0,026731
	Имипенем	0,087	0,043	0,091	0,13	0,167	0,062	0	0,227754	-0,0349

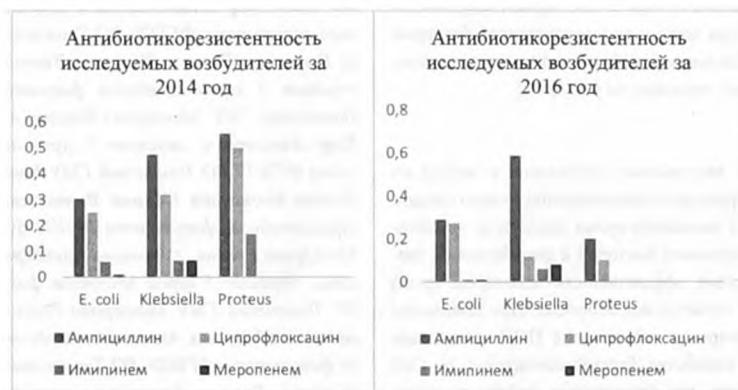


Рис. 1 Сравнительная характеристика антибиотикорезистентности исследуемых возбудителей за 2014 и 2016 года

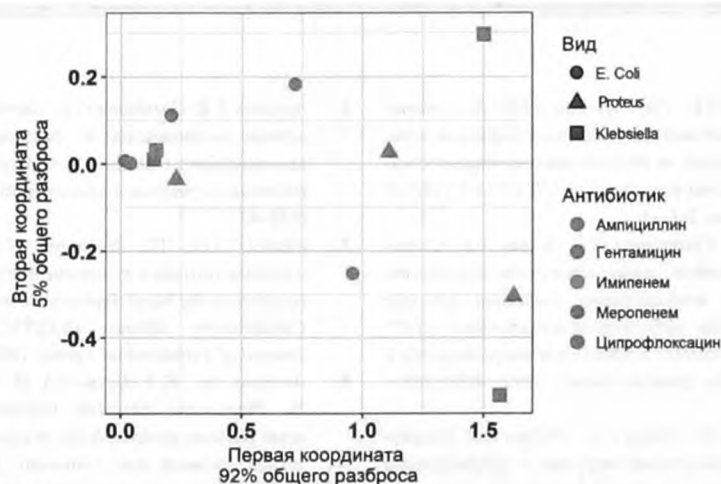


Рисунок 2. Распределение значений антибиотикорезистентности некоторых возбудителей по осям координат для определения трендов.

нему (97%), тазобактерии (95,133%), и также абсолютная чувствительность к полимиксинам. К ампициллину оказались устойчивыми все три вида бактерий. Напротив, имипенем показал свою эффективность, штаммов, которые к нему резистентны, оказалось значительно меньше. Процент разброса на графике (рис.2) указывает на информативность, из чего следует что наибольшая информативность у первой координаты. Последняя захватывает наибольшее значение из исходных данных, в связи с этим оценку целесообразнее проводить по данной координате. Тесные корреляции исходных показателей с главной координатой прослеживаются до 2014-го года, в последствии же частота корреляции урежается. Можно предположить, что показатель устойчивости некоторых бактерий к антибиотикам начинает идти на спад, то есть – это доля пациентов, у которых выявлены устойчивые штаммы. Нисходящий тренд был обнаружен только у самой крайней точки – устойчивости к ампициллину у Proteus спадает за весь период наблюдения. Для проверки наличия тренда применялся тест Манна-Кендалла, $p < 0,05$. Чем большее значение относительно первой координаты занимают точки, тем чаще у соответствующей бактерии обнаруживаются штаммы устойчивые к соответствующему антибиотику, что показано на рисунке 2.

Заключение

При анализе полученных результатов и исходя из этиологической структуры пиелонефритов, можно сделать вывод о том, что в настоящее время показатель устойчивости некоторых штаммов бактерий к антибиотикам увеличивается, при этом эффективность некоторых групп препаратов все же остается под вопросом. При выявлении оптимальных препаратов для лечения ПОП вызванным представителями семейства Enterobacteriaceae (E. Coli), было установлено, что препаратами выбора являются фторхинолоны и цефалоспорины. Из данных групп препаратов в исследовании были использованы следующие

антибиотики: ципрофлоксацин, левофлоксацин, цефепоразонсульбактам. При этом, в отношении таких возбудителей как Klebsiella и Proteus также наиболее эффективно проявили себя такие группы как фторхинолоны и цефалоспорины. В отношении ампициллина большинство штаммов бактерий проявили AP, соответственно целесообразно его назначение только в сочетании с другими антибиотиками. Наиболее эффективно проявили себя препараты из групп карбапенемов и аминогликозидов, а в частности: меропенем, имипенем, эртапенем, гентамицин. Данные антибиотики можно охарактеризовать как препараты резерва, так как к ним чувствительны все возбудители, выявленные при исследовании (E. Coli, Klebsiella, Proteus).■

Жмуров Владимир Александрович – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный профессор Тюменского ГМУ, действительный член академии РАЕ, зав. кафедрой пропедевтической и факультетской терапии. Жмуров Денис Владимирович – к.м.н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии. Лукашенко Александр Владимирович, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Кузнецов Виталий Викторович, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Мокин Егор Алексеевич, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Мозилевец Полина Витальевна, студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Алекберов Ровшан Ибши олы, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Ахметьянов Марсель Азатович, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Автор, ответственный за переписку – Алекберов Ровшан Ибши олы, tementomax@mail.ru 89123939485

Литература:

1. Рафаэльский, Л.С. Страчунский, О.И. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II 2004, Урология, 2:1 – 5.
2. Палакин Н.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАР-МИС» (2010–2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2012; 4(14):280–303.
3. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации 2013. с. 64.
4. Аршинов Е.В., Сигитова О.Н., Богданова А.Р. Современные рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита с позиции доказательной медицины, Вестник современной клинической медицины, 2015; 6:31-40.
5. Zhanel, G.G., T.L. Hisanaga, N.M. Laing et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). International Journal of Antimicrobial Agents. 2005; 26:380–388.
6. Anosova, Yu. V. V. Kuzmenko, O. V. Zolotukhin, Yu. Yu. Pivovarova. Modeled Antibacterial therapy of acute purulent pyelonephritis in experimental animals, Vestnik Voronezh state University. Series: Chemistry. Biology Pharmacy. 2009; 1:53 – 57.
7. Neimark, A. I., B. A. Neymark, Y. S. Kondratyeva. Inflammatory diseases of the genitourinary system:

- medical aspects and practical recommendations. Barnaul: Altai printing house. 2012; c. 128.*
8. Апалыхин О. А. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной диагностики, *Урология*. 2008; 3:3-9.
 9. Шелудкина А. А., Новоселов В. Г. Особенности ведения пациентов с острым пиелонефритом с учетом региональной антибиотикорезистентности. *Университетская медицина Урала*. 2017; 2(9):105-108.
 10. Бешлиев Д. А., Ходырева Л. А. Диагностика и лечение острого пиелонефрита. *Трудный пациент*. 2007; 12-13 (5):5-8.
 11. Сняжкова Л. А. Антибактериальная терапия острого пиелонефрита. *РМЖТ* 2002; 18(11) :1002— 1005.
 12. Яковлев С. В., Яковлев С. В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. 2003; с. 271—290.
 13. Лоран О. Б., Сняжкова Л. А., Косова И. В. Ошибки в антибактериальной терапии острого пиелонефрита. 2008; 9-10:74-79.
 14. Costerton J.W. The etiology and persistence of cryptic bacterial infections: hypothesis. *Rev. Infect. Dis.* 1984; 6 (3):608.
 15. Kwon H. Pathogenesis and management of bacterial biofilms in the urinary tract. *J. Infect. Chemother* 1996; 2:18.
 16. Каприн А. Д., А. А. Костин, Н. В. Воробьев, С. В. Попов. Стартовая антимикробная терапия пиелонефрита до оперативного лечения рака мочевого пузыря. 2016; 9:92-95.
 17. Alyaev, Y.G., O.I. Apolikhin, D.Y. Pushkar, R.S.Kozlov, A.A. Kamalov, T.S. Perepanova. Antimicrobial therapy and prevention of infections of kidneys, urinary tracts and male genital organs. *Federal Clinical Recommendations*. 2015; 72 p.