

## Провідні збудники та стан антибіотикорезистентності у пацієнтів з урологічною патологією

Б. І. Барало, Р. П. Барало, І. В. Барало

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

## Leading causative agents and state of antibioticoresistance in patients, suffering urological pathology

B. I. Baralo, R. P. Baralo, I. V. Baralo

Vinnitsya National Medical University named after M. I. Pyrogov

### Реферат

**Мета дослідження.** Визначити структуру збудників інфекційних захворювань сечовивідних шляхів (ІЗСВШ) та рівень їх резистентності до антибактеріальних (АБ) засобів у пацієнтів з урологічною патологією.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати бактеріологічного дослідження 618 зразків сечі дорослих пацієнтів, що звернулись за допомогою в урологічний кабінет поліклініки, та 44 зразків сечі дорослих пацієнтів, яких лікували в урологічному відділенні у 2016 р.

**Результати.** Встановлена структура збудників ІЗСВШ та рівні їх резистентності до різних груп АБ засобів. Резистентність мікроорганізмів (МО) до АБ засобів у більшості спостережень перевищила 20%. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів у разі перевищення даного рівня резистентності АБ засоби є неефективними для застосування їх з метою емпіричної антибактеріальної терапії.

**Висновок.** Зважаючи на високий рівень резистентності МО, що найчастіше спричиняють ІЗСВШ, емпірична антибактеріальна терапія завжди має супроводжуватись бактеріологічним дослідженням сечі з визначенням чутливості до антибіотиків.

**Ключові слова:** уропатогенні мікроорганізми; антибіотикорезистентність; полірезистентність.

### Abstract

**Objective.** To determine a structure of the infection causative agents of the urinary ways (ICAUW) and levels of their resistance to antibacterial (AB) medicines in patients, suffering urological pathology, in Vinnytsya Regional Clinical Hospital named after M. I. Pyrogov.

**Materials and methods.** Results of bacteriological investigations of 618 urea probes in adult patients, who appealed for help in Urological Parlor of Polyclinic Department, and of 44 urea probes in adult patients, who were treated in Urological Department in 2016 yr, were analyzed.

**Results.** The ICAUW the causative agents structure and levels of their resistance to various AB medicines was established. In majority of the cases the microorganisms resistance to antibacterial preparations have exceeded 20%. In accordance to Guidelines of European Urologists' Association, while this level of resistance is exceeded, AB medicines demonstrate inefficacy while use for empirical antibacterial therapy.

**Conclusion.** Taking into account a high level of resistance of microorganisms, which cause ICAUW most frequently, the empirical antibacterial therapy always must be accompanied by sowing urine investigation with antibioticogram analysis.

**Keywords:** uropathogenic microorganisms; antibioticoresistance; polyresistance.

Заданими літератури, уропатогенні штами *E.coli* спричиняють ІЗСВШ у 60 – 85% хворих з урологічною патологією [1, 2]. Вибирати препарат для емпіричної антибактеріальної терапії необхідно з урахуванням рекомендацій Європейської асоціації урологів, відповідно до яких призначення препарату недоцільно, якщо резистентність штамів МО до нього більше 10 – 20% [3]. Рівень резистентності провідних збудників гнійно-запальних інфекцій до всіх класів та груп АБ засобів в Україні за 2008 – 2012 рр. такий: *S. aureus* – 27,3%, *E. faecalis* – 35,5%, *E. coli* – 28,7%, *Enterobacter* – 29,0%, *P. aeruginosa* – 49,8% [4].

Мета дослідження: визначити структуру збудників ІЗСВШ та рівень їх резистентності до АБ засобів у пацієнтів з урологічною патологією.

### Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано результати бактеріологічного дослідження 618 зразків сечі дорослих пацієнтів, що звер-

нулись за допомогою в урологічний кабінет поліклініки (1-ша група), та 44 зразки сечі дорослих пацієнтів, які знаходились в урологічному відділенні (2-га група) Вінницької обласної клінічної лікарні у 2016 р. Ідентифікація МО проведена за біохімічними та культурально-морфологічними властивостями на класичних диференціально-діагностичних середовищах за стандартними методиками. Чутливість збудників до різних груп АБ засобів вивчали диско-дифузійним методом за Bauer-Kirby з використанням комерційних дисків (HI MEDIA, Індія) на середовищах Мюллера-Хінтона виробництва Україна в бактеріологічному відділенні клініко-діагностичної лабораторії лікарні. Оцінювали граничні значення діаметрів (мм) зон пригнічення росту згідно з критеріями визначення чутливості МО, наведені в Наказі МОЗ України від 05.04.2007 № 167 «Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів",

розробленого з метою реалізації основних положень Глобальної стратегії ВООЗ зі стримування стійкості до антимікробних препаратів [5]. Загалом визначали чутливість: Enterobacteriaceae (*E. coli*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *K. pneumonia*) – до ампіцилін/сульбактаму, амоксицилін/клавуланату, цефуроксиму, цефоперазону, цефотаксиму, цефепіму, гентаміцину, амікацину, налідіксової кислоти, норфлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, гатифлоксацину, кларитромицину, ко-тримоксазолу;

*Enterococcus* spp. – до ампіцилін/сульбактаму, еритроміцину, ванкоміцину, лінезоліду, кларитромицину, доксицикліну, ципрофлоксацину, норфлоксацину, левофлоксацину, гатифлоксацину;

*P. aeruginosa* – до гентаміцину, амікацину, тобраміцину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, цефтазидиму, цефоперазону, цефепіму, іміпенему, меропенему;

*Staphylococcus* spp. – до ампіцилін/сульбактаму, еритроміцину, кларитромицину, доксицикліну, ципрофлоксацину, норфлоксацину, левофлоксацину, гатифлоксацину, ко-тримоксазолу, гентаміцину, амікацину.

Штами МО відносили до чутливих, помірно стійких або стійких (резистентних) до певного АБ засобу в залежності від діаметру зони пригнічення росту. Статистична обробка результатів здійснена за допомогою пакета прикладних програм Statistica 8.0 (StatSoft, США). Показники вважалися вірогідними при значеннях  $p < 0,05$ .

### Результати

У 24 (54,55%) пацієнтів 2-ої групи виявлені уропатогенні МО в концентрації менше  $10^3$  КУО/мл. Серед збудників ІЗСВШ домінували *E. coli* (33,3%) та *E. faecalis* (25%), частка *E. faecium* та *P. aeruginosa* була однаковою – по 8,3%, як і частка коагулазонегативних стафілококів (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) – відповідно по 4,2%.

У пацієнтів 1-ої групи уропатогенні МО в концентрації більше  $10^3$  КУО/мл виявлені у 295 (47,7%) посівах сечі. У структурі уропатогенних МО грамнегативні переважали над грампозитивними – відповідно у 194 (65,4%) і 101 (34,2%) посівів сечі. Серед збудників ІЗСВШ домінували *E. coli* та *E. faecalis* – відповідно у 134 (45,4%) та 56 (19,0%) посівах. Рідше зустрічали коагулазонегативні стафілококи (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) – відповідно у 6,1% та 3,72% посівів, *K. pneumonia* – у 5,42%, *P. aeruginosa* – у 4,1% посівів.

На основі критеріїв інтерпретації результатів визначення чутливості МО до антибіотиків згідно з граничними значеннями діаметрів зон пригнічення росту *E. coli* у хворих 2-ої групи виявили стійкою до пеніцилінів – у 35,0%, цефалоспоринів – у 30,0%, фторхінолонів – у 38,2%, ко-тримоксазолу – у 25,0% посівів. У пацієнтів 1-ої групи даний показник був більш стійким: до пеніцилінів – 49,0%, ко-тримоксазолу – 38,0% та мав високу резистентність до фторхінолонів – 32,4%.

Серед грамнегативних МО у пацієнтів 1-ої групи резистентність *E. coli*, *K. pneumonia* перевищувала гранично допустимі рівні (10 – 20%) щодо пеніцилінів, цефалоспоринів, хінолонів, аміноглікозидів, левоміцетину та ко-тримоксазолу, що утруднює емпіричний вибір цих груп антибіотиків у пацієнтів з урологічною патологією.

*P. aeruginosa* мала високий рівень стійкості, окрім перелічених антибіотиків, до аміноглікозидів і карбапенемів – відповідно 52,4% і 27,3%. *P. aeruginosa* є одним із домінуючих збудників інфекцій в урологічних стаціонарах у світі. Маючи лише два результати виділення даного збудника, ми не можемо стверджувати про репрезентативність даних, хоча отримані результати посівів на чутливість підтверджують потребу пильної уваги до даного патогенного МО. Резистентність *P. aeruginosa* до цефалоспоринів виявлена у 66,6%, карбапенемів – у 50,0%, до аміноглікозидів – у 33,3%, фторхінолонів – у 100% посівів.

Резистентність ентерококів до антибіотиків у пацієнтів 2-ої групи теж виявилась високою. *E. faecalis* був стійким до макролідів (33,3%), фторхінолонів (38,8%), гентаміцину (50%), кларитромицину (16,6%).

У пацієнтів урологічного кабінету серед грампозитивних МО *S. epidermidis* виявився чутливим до аміноглікозидів, доксицикліну та стійким до еритроміцину (33,4%), фторхінолонів (13,0%), кларитромицину (16,7%), ко-тримоксазолу (23,53%). Щодо *E. faecalis* резистентність менше 10% зафіксована до ванкоміцину (2,2%) та лінезоліду (4,9%). Стійким даний МО був до еритроміцину (50,9%), фторхінолонів (29,44%), кларитромицину (28,6%), доксицикліну (29,6%), гентаміцину (22,2%).

Резистентність до трьох і більше антибіотиків розцінювали як полірезистентність. *E. coli*, яку виявляли найбільш часто, була полірезистентною у 4 (50,0%) у хворих 2-ої групи і 47 (35,1%) пацієнтів 1-ої групи.

Полірезистентна *E. coli* мала високий рівень резистентності до захищених пеніцилінів, цефалоспоринів, фторхінолонів і у хворих 1-ої групи, і у хворих 2-ої групи – відповідно 20,7; 31,0; 41,4 і 28,4; 19,3; 34,5. У пацієнтів 1-ої групи полірезистентна *E. coli* була високорезистентною ще й до ко-тримоксазолу (12,9%).

Полірезистентна *E. coli* виявилась нечутливою до таких антибіотиків: цефуроксим, цефотаксим, ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат, норфлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, ко-тримоксазол в обох групах пацієнтів; чутливість полірезистентної *E. coli* зберігалась в обох групах пацієнтів до цефоперазону, гентаміцину та амікацину.

Згідно з критеріями виявлення штамів *E. coli*, що можливо продукують бета-лактамазу розширеного спектру дії, проаналізовано граничні значення зон пригнічення росту цього МО цефотаксимом. Результат виявився позитивним (діаметри зон пригнічення росту менше 27 мм) у 62,5% пацієнтів 2-ої групи та у 43,8% пацієнтів 1-ої групи. Досліджували полірезистентну *E. coli* та *E. coli*, помірно стійку до цефалоспоринів другого та третього покоління.

### Обговорення

У пацієнтів з урологічною патологією, що перебували у стаціонарі переважали збудники урологічних інфекцій, які є представники родини Enterobacteriaceae – *E. coli*, *E. faecalis*. Дані МО виявляли як у пацієнтів 2-ої групи (58,3%), так і у хворих 1-ої групи (64,4%). Значно рідше висіли коагулазонегативні стафілококи – *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*. Рівні резистентності грамнегативних МО (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*)

до антибіотиків з груп пеніцилінів, цефалоспоринов, хінолонів, ко-тримоксазолу, що найчастіше застосовуються, перевищують у пацієнтів з урологічною патологією Вінницької області 10 – 20%. Це ставить під сумнів емпіричний вибір даних антибіотиків і свідчить про необхідність проведення всім пацієнтам бактеріологічного дослідження сечі для виявлення мікрофлори і її чутливості до антибіотиків. *E. faecalis* як другий за значимістю патогенний МО, що спричиняє урологічні інфекції, показав високий рівень резистентності (більше 10 – 20%) до антибіотиків з груп макролідів, хінолонів, аміноглікозидів, хлорамфеніколу. Це також підтверджує необхідність дослідження мікрофлори і її чутливості до антибіотиків. *E. coli* як домінуючий збудник ІЗСВШ у пацієнтів з урологічною патологією у Вінницькій області виявилась полірезистентною у 50,0% посівів сечі пацієнтів 2-ої групи і 35,1% посівів сечі пацієнтів 1-ої групи. Також *E. coli* є збудником, небезпечним у плані продукування бета-лактамази розширеного спектру дії. Таким чином, *E. coli* є небезпечним збудником із важко прогнозованою ефективністю емпіричної антибактеріальної терапії.

#### Висновки

1. Враховуючи ріст антибіотикорезистентності МО, всім пацієнтам з ІЗСВШ перед призначенням АБ засобів необхідно проводити бактеріологічне дослідження сечі для виявлення мікрофлори і її чутливості до антибіотиків.

2. У разі виявлення МО, резистентних до призначеного АБ засобу, необхідна його відміна і призначення препарату, до якого чутлива мікрофлора.

3. Оцінку концентрації МО в сечі слід вважати одним із критеріїв тривалості антибіотикотерапії.

4. Для зниження рівня антибіотикорезистентності МО необхідні заходи на системному рівні, такі як заборона безрецептурного відпуску АБ засобів, впровадження протоколів із зазначенням критеріїв тривалості антибіотикотерапії та її відміни, скорочення тривалості лікування в стаціонарі, видалення катетерів у якнайкоротші терміни.

#### References

1. Guevara N, Guzmán M, Merentes A, Rizzi A, Papatzikos J, Rivero N, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of Gram-negative bacteria isolated in urinary tract infections in Venezuela: Results of the SMART study 2009–2012. *Rev Chilena Infectol*. 2015 Dec;32(6):639–48. doi: 10.4067/S0716-10182015000700005.
2. Miranda EJ, Oliveira GS, Roque FL, Santos SR, Olmos RD, Lotufo PA. Susceptibility to antibiotics in urinary tract infections in a secondary care setting from 2005–2006 and 2010–2011, in São Paulo, Brazil: data from 11,943 urine cultures. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014 Jul–Aug;56(4):313–24. doi: 10.1590/S0036-46652014000400009.
3. Glybochko VP, Aljaev JuG, editors. *Integrativnaja urologija*. Moskva: Medforum; 2014. 432p. [In Russian].
4. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. *Materialy naukovopraktychnoi konferentsii z mizhnarodnoi uchastiu "Aktualni problemy antybiotykorezystentosti, dezinfektsii ta sterylizatsii"*. Kyiv: NTMT; 2013. 173 p. [In Ukrainian].