

© Колесник М. О., Руденко А. В., Крутліков В. Т., Степанова Н. М., Лебідь Л. О., 2010

УДК 616.61-002.3- 036.12-008.87

**М. О. КОЛЕСНИК, А. В. РУДЕНКО, В. Т. КРУТЛІКОВ,
Н. М. СТЕПАНОВА, Л. О. ЛЕБІДЬ****СПЕКТР БАКТЕРІАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ ТА ЇЇ ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ****M. O. KOLESNYK, A. V. RUDENKO, V. T. KRUGLIKOV,
N. M. STEPANOVA, L. O. LEBID****SPECTRUM OF BACTERIAL MICROFLORA OF THE URO- GENITAL TRACT IN PATIENTS WITH
PYELONEPHRITIS AND ITS ANTIBIOTIC SENSITIVITY**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, бактеріальна мікрофлора, чутливість до антибіотиків, резистентність.

Резюме: В статті представлені результати, характеризуючі спектр бактеріальної мікрофлори мочі і слизових оболонок уrogenітального тракту жінок з хронічним пієлонефритом. Представлена характеристика спектра чутливості і резистентності мікроорганізмів к сучасним антибіотикам.

Summary: The article presents of the results characterizing the spectrum of bacterial microflora in urine and mucous membrane of the urogenital tract in women with chronic pyelonephritis. The spectrum characteristics of sensitive and resistant microorganisms to the present-day antibiotics are presented.

Хронічний пієлонефрит це інфекційно-індуковане вогнищеве ураження інтерстицію нирок з наступним пошкодженням усіх структур нефрона [2]. Спектр етіологічних чинників пієлонефриту найчастіше включає бактеріальну флору, переважно кишкової групи – ентеробактерії, а також ентерококи, стрептококи, стафілококи. Нерідко виявляються мікробні асоціації [3, 7].

Спектр етіологічних чинників інфекцій сечової системи (ІСС) може змінюватися залежно від різних факторів, у тому числі від застосованої антибактеріальної терапії. Під дією антибіотиків чутливі до них види мікроорганізмів поступаються місцем більш стійким [15, 21].

Поява резистентних штамів значною мірою обмежує можливості лікарських засобів. Збільшення числа резистентних штамів мікроорганізмів є наслідком декількох причин: клонального розповсюдження резистентних штамів, обміну генами резистентності між мікроорганізмами, навіть такими, що філогенетично відрізняються між собою, ензиматичної інактивації антибіотика, її модифікації, зміни місця дії антибіотика, порушення проникаючих властивостей клітинної стінки мікроорганізму [1, 9, 11, 15].

Для проведення адекватної антибактеріальної терапії необхідна оцінка можливого спектру бактеріальних збудників та їх чутливості до антимікробних засобів, що застосовуються. Спектр патогенів та їх резистентність можуть періодично змінюватись в різних регіонах, на клінічних базах, у зв'язку з чим, кожний лікувальний заклад повинен мати дані щодо локальної резистентності. З іншого боку, в більшості випадків антибактеріальна терапія призначається емпірично, через те, що пацієнт у зв'язку з гострими симптомами захворювання не може чекати результатів бактеріологічних досліджень. При цьому простежується певна тенденція до широкого використання вискоєфективних та дорогих антибіотиків, що автори пояснюють зростанням резистентності мікрофлори, а також економічними міркуваннями – повторні курси і лікування ускладнень обходяться недешево [8, 10, 12, 13].

Таким чином, швидкий розвиток стійкості мікробної флори до антибактеріальних препаратів, зміна спектру мікроорганізмів, що обумовлюють інфекційно-запальний процес в сечовій системі, продукція багатьма з них β-лактамаз, створюють певні труднощі у виборі антибіотика і роблять традиційну терапію малоефективною.

У зв'язку з цим, метою даного дослідження було визначення спектру бактеріальної мікрофлори, а також чутливості/резистентності виділених мікроорганізмів до антибактеріальних лікарських засобів у хворих на хронічний пієлонефрит, що лікуються в ДУ «Інститут нефрології НАМНУ», м. Київ.

Колесник Микола Олексійович**тел: (044) 455 93 77**

Матеріали та методи

Матеріалом для досліджень були сеча, зішкряби слизової уретри, цервікального каналу та мазки з піхви 113 жінок, хворих на хронічний пієлонефрит (ХПН), які були госпіталізовані до клініки ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Мікробіологічні дослідження щодо ідентифікації бактерій за їх морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями проводили згідно наказу МОЗ СРСР № 535 [6]. Для посівів використовували поживні середовища фірми «HiMedia» (Індія).

Чутливість до антибіотиків визначали за допомогою методу дифузії з використанням стандартних дисків на поживному середовищі Мюллера-Хінтона [5, 18].

Результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень було виділено 182 штами умовно-патогенних аеробних бактерій переважно із сечі.

Серед виділених штамів більшість складала ентеробактерії – 97 (53,3%), а саме, кишкова паличка (*E.coli*) – 75 (41,2 %) штамів, протеї – 7 (3,8 %), клебсієли – 5 (2,7 %), інші представники ентеробактерій – 10 (5,5%; рис.1). Решту виділених бактерій складала грампозитивні коки – 85 (46,7 %) штамів, серед яких 36 (19,8 %) відносились до ентерококів (*E.faecalis*), 34 (18,9 %) - до різних видів стафілококів (в основному *S.epidermidis*, а такий відомий патоген, як *S.aureus*, був представлений лише 4 штамами). Різні види стрептококів склали 14 (7,7 %) виявлених штамів (рис. 1).

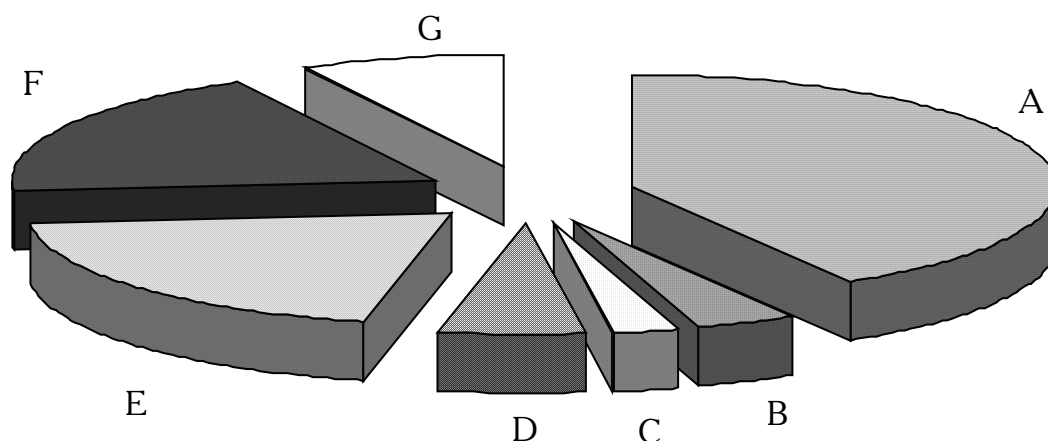


Рис. 1. Спектр бактеріальної флори, виділеної у жінок, хворих на ХПН:

A – *E.coli* (41,2 %); B – *Proteus spp.* (3,8 %); C – *Klebsiella spp.* (2,7 %);
D – інші ентеробактерії (5,5 %); E - *Enterococcus spp.* (19,8 %);
F- *Staphylococcus spp.* (18,9 %); G – *Streptococcus spp.* (7,7 %)

Отримані нами дані щодо спектру виявлених бактерій узгоджуються з результатами інших досліджень, де основна перевага серед збудників ІСС, та пієлонефриту, зокрема, надається кишковій паличці та ентерококам [19, 20].

Вважається, що виділені штами *E.coli* при цьому складають понад 80 % [2, 14, 16, 20]. Проте цей показник відноситься більше до хворих з гострими або неускладненими ІСС.

Показано, що вже у хворих з ускладненими ІСС та тих, що отримували антибактеріальну і/або гормональну терапію, етіологічне значення *E.coli* суттєво зменшується до показників 50-55% [2], а у хворих з рецидивуючим ХПН – навіть до 20 % [13]. Відповідно етіологічна роль інших збудників та їх різноманітність, навпаки, значно підвищується.

В повідомленні «SENTRY antimicrobial surveillance program 2000» констатується, що бактеріальний спектр збудників ускладнених ІСС більш гетерогенний і вміщує в себе велику кількість як грам негативних, так і грампозитивних патогенів. Так у хворих, що лікувались в урологічних/нефрологічних стаціонарах Північної Америки цей спектр включав 47 % штамів *E.coli*, 13 % *Enterococcus spp.*, 11 % *Klebsiella spp.*, 5 % *Proteus mirabilis* і т.д. [19].

Велика різноманітність виділених в наших дослідженнях бактеріальних збудників і, за рахунок цього, зменшення відсоткової частки *E.coli*,

пояснюється декількома причинами. По-перше, усі мікроорганізми було виявлено у жінок і не тільки в сечі, а й у піхві, уретрі, цервікальному каналі, де мікрофлора має свої особливості. В багатьох випадках ці органи є резервуарами потенційних збудників інфекції сечового міхура й нирок. По-друге, хронічний пієлонефрит обстежених жінок в основному мав рецидивуючий характер, і при рецидивах відбувалась можлива зміна етіологічного чинника пієлонефриту. По-третє, багато хто з обстежених жінок проходили раніше курси антибіотикотерапії, а також мали різні ускладнення пієлонефриту.

За даними багатьох досліджень результати вивчення чутливості/резистентності збудників ІСС широко варіюються і суттєво відрізняються не тільки в різних містах та країнах, а навіть в окремих стаціонарах [13, 16, 17, 19].

В наших дослідженнях серед усіх збудників ІСС найчастіше виявляли *E.coli* (рис. 1). Більшість виділених штамів були чутливими до цефтриаксону (92 %), амікацину (96 %) та нетілміцину (99 %), азитроміцину (96 %) та фурамагу (95 %). Високий рівень резистентності відмічено у кишкової палички до пеніцилінів (49 %), тетрациклінів (40-49 %) та фторхінолонів (17-32 %; табл. 1).

Таблиця 1

Чутливість до антибіотиків ентеробактерій, виділених у жінок, хворих на ХПН

Групи антибіотиків	Антибіотики	Кількість чутливих штамів			
		<i>E.coli</i> n= 75	<i>Proteus spp</i> n= 7	<i>Klebsiella spp.</i> n= 5	Інші ентеробактерії n= 10
I	Ампіцилін	38 (51)	3(43)	1(20)	7(70)
	Ампісульбін	38 (51)	4(57)	2(40)	8(80)
II	Цефтриаксон	69 (92)	5(71)	5(100)	8(80)
	Цефалексин	60(80)	4(57)	4(80)	5(50)
	Цефотаксим	67(89)	6(86)	5(100)	6(60)
	Цефтазидим	63(84)	4(57)	4(80)	7(70)
	Цефобід	65(87)	7(100)	5(100)	Не вивчали
III	Гентаміцин	60(80)	5(71)	4(80)	8(80)
	Амікацин	72(96)	6(86)	5(100)	10(100)
	Нетілміцин	74(99)	7(100)	5(100)	8(80)
IV	Азитроміцин	72(96)	7(100)	Не вивчали	9(90)
V	Кліндаміцин Лінкоміцин	Не вивчали			
VI	Тетрациклін	45(60)	1(14)	4(80)	9(90)
	Доксициклін	38(51)	0	3(60)	7(70)
VII	Левофлоксацин	56(75)	7(100)	Не вивчали	10(100)
	Ципрофлоксацин	62(83)	6(86)	5(100)	10(100)
	Офлоксацин	53(71)	5(71)	Не вивчали	9(90)
	Пефлоксацин	57(76)	7(100)	5(100)	8(80)
	Норфлоксацин	56(75)	7(100)	5(100)	10(10)
	Палін	51(68)	3(43)	5(100)	8(80)
VIII	Ванкоміцин	Не вивчали			
IX	Нітроксолін	67(89)	6(86)	5(100)	Не вивчали
	Бісептол	55(73)	5(71)	5(100)	
	Левоміцетин	57(76)	4(57)	4(80)	
	Фурамаг	71(95)	4(57)	3(60)	
	Бенеміцин	40(53)	4(57)	2(40)	

Примітка. Тут і в табл. 2: I- пеніциліни; II- цефалоспорины; III- аміноглікозиди; IV- макроліди; V- лінкозаміни; VI- тетрацикліни; VII- фторхінолони; VIII- глікопептиди; IX- різні групи. В дужках – відсоток штамів.

Інші представники ентеробактерій проявляли високу чутливість до цефобіду (100 %), амікацину (86-100 %), азитроміцину (90-100 %), лево- та пефлоксацину (80-100 %). В той же час вони були стійкими до пеніцилінів (20-80%), до-

ксицикліну (40-100 %), фурамагу (40-43 %) та бенеміцину (43-60 %; табл. 1).

Для всіх представників грампозитивних коків була характерною висока чутливість до ванкоміцину (88-100 %) та фурамагу (92-100 %).

Чутливість до інших антибіотиків широко коливалась в межах роду тих чи інших коків. Так, наприклад, штами *Enterococcus* spp., зокрема *E. faecalis*, що найчастіше виявлялися в наших дослідженнях серед кокової мікрофлори, були вельми стійкими до усієї решти антибіотиків, що вивчались (25-75 %; табл. 2).

Серед чотирьох вивчених нами штамів *S. aureus* три були визначені як MRSA й характеризувалися резистентністю майже до всіх антибіотиків. Проте всі штами були чутливі до ванкоміцину (глікопептиди), який може бути препаратом вибору при MRSA-інфекції (табл. 2).

Отримані нами дані свідчать про те, що універсального антибіотика, що активно діяв би на будь-яких бактеріальних збудників пієлонефриту, не існує. Найбільш активними в цьому відношен-

ні виявились цефалоспори та лінкозаміни. На це слід зважати, призначаючи емпіричну терапію, а при виборі основного етіотропного лікування необхідно користуватись результатами антибіотикограми, враховуючи властивості, притаманні тому чи іншому класу антибіотиків. Наприклад, карбапенеми мають найширший спектр дії серед всіх відомих антимікробних засобів. Застосування аміноглікозидів та глікопептидів обмежується їх потенціальною нефротоксичністю. Не завжди безпечним є використання тетрациклінів у зв'язку з швидким формуванням дисбіозів. Фторхінолони не слід застосовувати при лікуванні вагітних жінок та дітей внаслідок негативного впливу їх на хрящову тканину. При використанні нітрофуранів створюються недостатні концентрації їх у тканинах і т.д. [2, 4, 12, 21].

Таблиця 2

Чутливість до антибіотиків грампозитивних коків, виділених у жінок, хворих на ХПН

Групи антибіотиків	Антибіотики	Кількість чутливих штамів			
		<i>Staphylococcus</i> spp. n= 34	<i>Enterococcus</i> spp n= 36	<i>Streptococcus</i> spp n= 14	MRSA n= 3
I	Ампіцилін	20(59)	23(64)	11(79)	1
	Оксацилін	24(71)	17(47)	10(71)	1
	Ампісульбін	14(41)	24(67))	10(71)	0
II	Цефтриаксон	30(88)	25(69)	12(86)	2
	Цефалексин	25(74)	18(50)	11(79)	1
	Цефтазидим	23(68)	14(39)	13(93)	0
III	Гентаміцин	27(79)	21(58)	11(79)	2
	Нетілміцин	32(94)	25(69)	14(100)	2
IV	Макропен	29(85)	20(56)	14(100)	1
	Азитроміцин	16(47)	13(36)	14(100)	0
	Рокситроміцин	12(35)	15(42)	14(100)	0
	Еритроміцин	10(29)	18(50)	14(100)	0
V	Кліндаміцин	17(50)	9(25)	7(50)	0
	Лінкоміцин	22(65)	11(31)	11(29)	1
VI	Тетрациклін	20(59)	18(50)	13(93)	1
	Доксициклін	16(47)	23(64)	10(71)	1
VII	Левофлоксацин	24(71)	26(72)	14(100)	0
	Ципрофлоксацин	21(62)	22(61)	14(100)	1
	Офлоксацин	20(59)	22(61)	12(86)	1
	Пєфлоксацин	21(62)	24(67)	13(93)	1
	Норфлоксацин	15(44)	21(58)	11(79)	1
VIII	Ванкоміцин	30(88)	33(92)	14(100)	3
IX	Нітроксолін	24(71)	23(64)	11(79)	0
	Бісептол	23(68)	17(47)	13(93)	3
	Левоміцетин	19(56)	23(64)	12(86)	0
	Фурамаг	32(94)	33(92)	14(100)	3
	Бенеміцин	29(85)	27(75)	12(86)	3

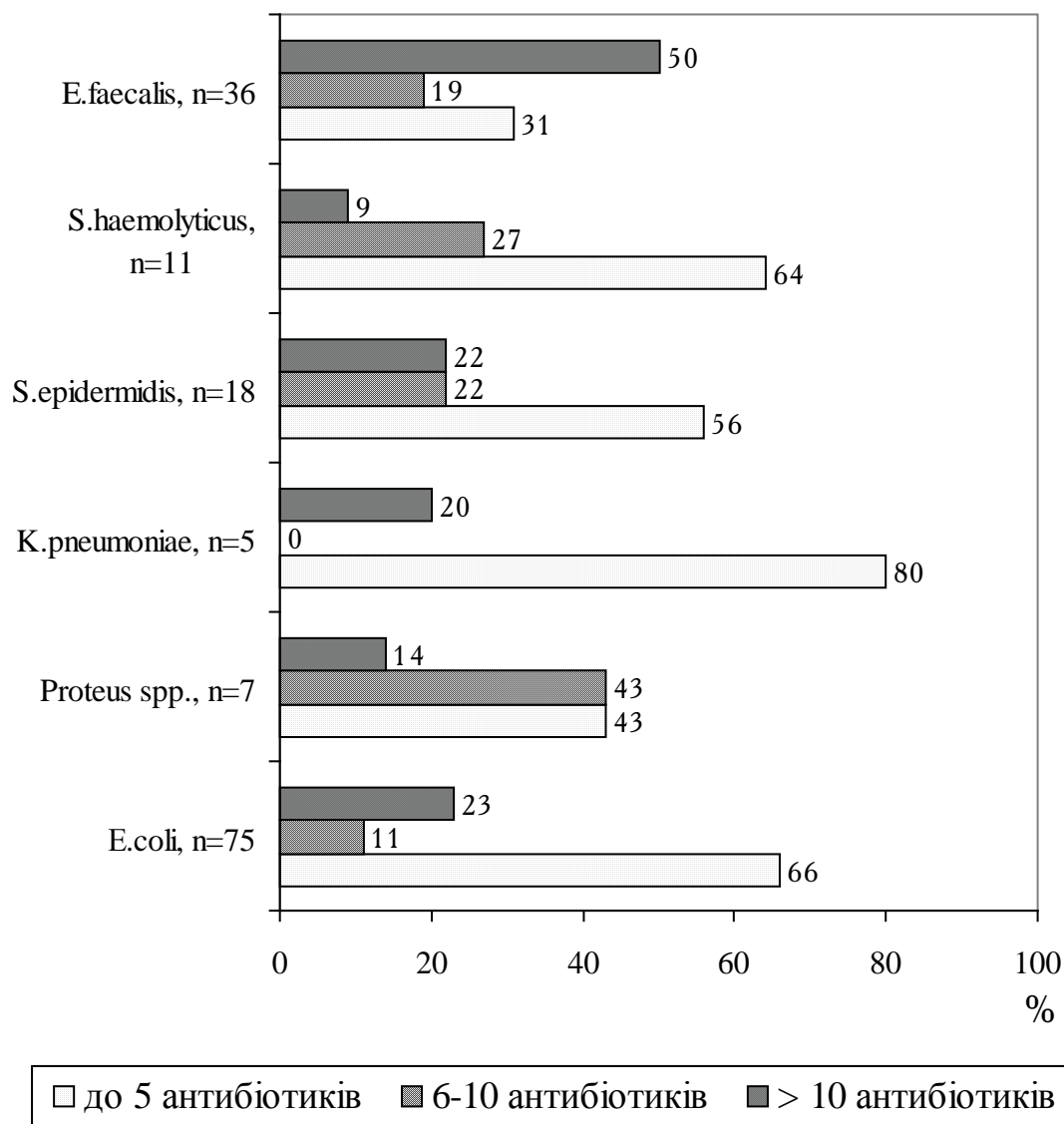


Рис. 2. Резистентність штамів бактерій, виділених у жінок, хворих на ХПН.

Примітка: кількість антибіотиків, до яких вивчали чутливість: Г – бактерій – 24; Г+ коків – 27.

Таким чином, проведеними нами дослідженнями було підтверджено наявність широкого спектру бактерій, резистентних до того чи іншого антибіотика.

Проаналізовано частоту виявлення резистентних штамів з метою встановлення ступеню полірезистентності (рис. 2). Більшість штамів (43-64 %) були стійкими до 5 антибіотиків. Насторожують дані щодо суттєвого збільшення числа штамів стійких до 6-10 антибіотиків. Особливо слід звернути увагу не тільки на збільшення питомої ваги *E. faecalis* серед клінічних ізолятів бактерій від хворих на ХПН, але й на показник резистентності: 50 % штамів були стійкими більш ніж до 10 антибіотиків.

Можливо, індукційний характер розвитку резистентності ентерококам притаманний, коли експресія генів резистентності відбувається після контакту клітин з антимікробним агентом

[15, 17]. У зв'язку з цим слід звернути увагу на те, що населення України має вільний доступ до широкого спектру антибіотиків.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що основними збудниками ХПН у жінок є ентеробактерії, в більшості випадків *E. coli*. Найбільшу антимікробну активність проти ентеробактерій проявляють антибіотики з групи цефалоспоринов, аміноглікозидів та фторхінолонів. Другим за частотою виявлення чинником був *E. faecalis*, який у 69 % випадків був резистентний до 6-10 і більше антибіотиків.

Встановлено широкий спектр мікроорганізмів з високим ступенем резистентності до тих чи інших препаратів.

Результати дослідження свідчать про необхідність подальшого вивчення ролі умовно-

патогенних мікроорганізмів в етіології пієлонефриту та визначення їх чутливості до антибіотиків, що повинно стати основою для моніторингу за циркуляцією резистентних штамів. Ці дані повинні бути покладені в загальну політику застосування антибіотиків в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дудкевич Б. Резистентність окремих лікарняних патогенів до антибіотиків / Б. Дудкевич, П. Лисецьки // Лаб. діагностика. – 2001. – № 2. – С. 7-13.
2. Дядык А. И. Инфекции почек и мочевыводящих путей: монография / А. И. Дядык, Н. А. Колесник. – Донецк : Изд-во КП «Регион», 2003. – 400 с.
3. Колесник М. О. Етіологічний спектр інфекцій сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругліков // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2007. – № 3 (15). – С. 16-29.
4. Моисеев С. В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии, профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины / С. В. Моисеев // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – № 5. – С. 89-92.
5. Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам (1975). Приказ МЗ СССР № 250 от 13.03.75. Москва.
6. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений (1985). Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85. Москва.
7. Пиріг Л. А. Хронічний пієлонефрит (етіологія, патогенез, діагностика, лікування) / Л. А. Пиріг // Лікування та діагностика. – 1998. – № 3. – С. 10-15.
8. Рафальский В. В. Особенности выбора антимикробной терапии при осложненных инфекциях мочевыводящих путей / В. В. Рафальский // Consilium Med. – 2004. – V. 6, № 7. – P. 466-472.
9. Скляр Т. В. Состав микрофлоры и чувствительность к антибиотикам бактерий урогенитального тракта женщин / Т. В. Скляр, А. В. Крысенко, Е. А. Сирокваша, А. И. Винников // Микробиол. журн. – 2007. – Т. 69, № 3. – С. 50-57.
10. Страчунский Л. С. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей / Л. С. Страчунский, В. В. Рафальский, С. В. Сехин, Э. Р. Абрарова // Урология. – 2002. – № 2. – С. 8-14.
11. Шаповалова О. В. Микрофлора урогенитального тракта у пациентов с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов и ее чувствительность к антибактериальным препаратам / О. В. Шаповалова, В. В. Соколов, Н. В. Кочетова, И. Н. Никитенко // Дерматология та венерология. – 2003. – № 2 (20). – С. 60-63.
12. Яковлев С. В. Критический анализ антибактериальных препаратов для лечения урологических инфекций / С. В. Яковлев // Здоровье мужчины. – 2004. – № 1. – С. 22-27.
13. Яровой С. К. Современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей пиелонефрита / С. К. Яровой, В. А. Максимов, Н. А. Шиманский, Е. Н. Карева // Урология. – 2010. – № 2. – С. 21-27.
14. Dennenberg M. S. Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* / M. S. Dennenberg, R. A. Welsh // Urinary Tract Infections : Molecular Pathogenesis and Clinical Management. – Washington DC : American Society for Microbiology, 1996. – V. 4. – P. 80-128.
15. Gould I. M. Antibiotic resistance: the perfect storm / I. M. Gould // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – V. 34, Suppl. 3. – P. 52-55.
16. Hooton T. M. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection / T. M. Hooton, W. E. Stamm // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 1997. – V. 11, № 3. – P. 551-581. Review.
17. Hooton T. M. Recurrent urinary tract infections in women / T. M. Hooton // International J. of Antimicrobial Agent. – 2001. – V. 17, № 2. – P. 259-268.
18. Hryniewicz W. Recommendation for susceptibility testing to antimicrobial agents of selected bacterial species / W. Hryniewicz, A. Sulikowska, K. Szezypa [et al.] // Microbiol. Med. – 1999. – № 2 (23). – P. 25-50.
19. Mandell G. L. Principles for practice of infectious diseases / G. L. Mandell, J. E. Bennet, R. Dolin. – Churchill Livingstone, 2000. – 682 p.
20. Ramakrishnan K. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults / K. Ramakrishnan, D. C. Scheid // Am. Fam. Physician. – 2005. – V. 71, № 5. – P. 933-942.
21. Theuretzbacher U. Future antibiotics scenarios: is the tide starting to turn? / U. Theuretzbacher // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – V. 34, Suppl. 3. – P. 15-20.

Надійшла до редакції 21.09.10

Прийнята до друку 15.10.10