

Регіональна антибіотикорезистентність основних уропатогенів

С. Г. Сова¹, О. Л. Тріліс², К. Р. Нуріманов³

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

² КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5»

³ ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Найважливішою причиною зростання смертності від інфекційних чинників на планеті є набуття мікрофлорою резистентності до антибактеріальних засобів (АБЗ). Тому сучасні керівництва з лікування інфекційних захворювань людини рекомендують при виборі антибіотика враховувати регіональну чутливість мікрофлори. Не винятком є лікування інфекційних уражень сечовидільної системи (СВС), захворювання якої щорічно входить до переліку найчастіших причин збільшення «тягаря хвороб» на планеті. Отже, вивчення регіонального мікробного пейзажу уропатогенної флори та її чутливості до сучасних АБЗ в українській популяції сприятиме збільшенню ефективності лікування, особливо емпіричного, та зменшенню антибіотикорезистентності (АБР) місцевих уропатогенів.

Мета дослідження: оптимізація терапії інфекційно-запальних захворювань СВС шляхом врахування чутливості основних регіональних уропатогенів до АБЗ.

Матеріали та методи. Проведено бактеріологічне дослідження 545 проб сечі симптомних пацієнтів стаціонарної та амбулаторної групи віком від 19 до 95 років, у яких при обстеженні були визначені патологічні зміни сечового осаду. За статевим розподілом в обох групах переважали жінки у співвідношенні 1,6:1 та 3,8:1 відповідно. Виділення, ідентифікація збудників та вивчення їх властивостей проводили за стандартизованими методиками вітчизняних та міжнародних протоколів. Клінічно значущим вважали ріст мікрофлори з числом колонієутворюючих одиниць (КУО) $\geq 10^4$ в 1 мл. Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного пакета EZR v. 1.50. Критичним рівнем значущості вважали 0,05.

Результати. В отриманих від пацієнтів багатопробного стаціонару пробах сечі 81,7% ідентифікованих мікроорганізмів припало на *Escherichia coli* (31,5%), *Enterococcus faecalis* (17,2%), *Klebsiella spp.* (16,2%), *Candida albicans* (6,6%), *Acinetobacter species* (5,6%) та *Staphylococcus aureus* (4,6%). В амбулаторній групі пацієнтів 92,1% уропатогенів склали *Escherichia coli* (52,3%), *Klebsiella spp.* (13,6%), *Staphylococcus aureus* (13,6%), *Enterococcus faecalis* (8,0%) та *Enterobacter spp.* (4,6%).

У спектрі збудників інфекційно-запальних захворювань СВС протягом останніх років зростає роль мікроорганізмів, які утворюють капсулу (*Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*). Серед уропатогенів в обстежених стаціонарних хворих у 2013 р. (n=122) та у 2022 р. (n=108) частка *Klebsiella spp.* збільшилась з 14,8% до 37% відповідно, а частка *Acinetobacter spp.* – з 2,8% до 3,3% відповідно. Більшість ідентифікованих із сечі пацієнтів багатопробного соматичного стаціонару уропатогенів, на відміну від амбулаторної групи, характеризувалась полірезистентністю до дії АБЗ. *Escherichia coli* та *Klebsiella spp.* були чутливими лише до фосфоміцину та карбапенемів, а *Enterococcus faecalis* – до фосфоміцину, амоксициліну клавулонату, ампіциліну сульбактаму, ванкомицину, меропенему та лінезоліду. *Acinetobacter spp.* був нечутливим до усіх антибіотиків, що були використані в дослідженні.

Ріст грибів роду *Candida albicans* пригнічувався основними протигрибковими препаратами категорії «доступу» – флюконазолом, ітраконазолом та кетоконазолом з тенденцією до поступового зростання резистентності, про що свідчить значна кількість помірно чутливих штамів – 35, 25 і 10% відповідно.

Висновки. Спектр уропатогенної флори у пацієнтів багатопробного стаціонару характеризується більшою різноманітністю та більш частим поєднанням декількох видів мікроорганізмів в одного пацієнта порівняно з амбулаторною групою. Найчастішими збудниками інфекційно-запальних захворювань СВС у київському регіоні є полірезистентні штами *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* та *Klebsiella spp.* У спектрі збудників інфекційно-запальних захворювань СВС протягом останніх років зростає роль мікроорганізмів, які утворюють капсулу (*Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*). Це свідчить про успішність захисного механізму капсулоутворення, який пов'язаний зокрема з явищем кворум-сенсингу у мікроорганізмів та формуванням біоплівки.

Впровадження отриманих результатів вивчення регіональної чутливості уропатогенів до АБЗ у медичну практику дозволить покращити результати лікування інфекційно-запальної урологічної патології та попереджатиме зростання АБР місцевої флори.

Ключові слова: інфекція, сечовидільна система, антибіотик, резистентність.

Regional antibiotic resistance of the main uropathogens

S. H. Sova, O. L. Trilis, K. R. Nurimanov

The most important reason for the increase in mortality from infectious factors on the planet is the acquisition of resistance to antibacterial agents by microflora. Therefore, modern guidelines for the treatment of human infectious diseases recommend considering the regional sensitivity of the microflora when choosing an antibiotic. The treatment of infectious lesions of the

urinary system is no exception, the disease of which is annually included in the list of the most frequent reasons for increasing the «burden of disease» on the planet. Therefore, the study of the microbial landscape of uropathogenic flora and its sensitivity to modern antibiotics in the Ukrainian population will contribute to increasing the effectiveness of treatment, especially empirical treatment, and reducing the antibiotic resistance of local uropathogens.

The objective: optimization of the therapy of infectious and inflammatory diseases of the urinary system by considering the sensitivity of the main regional uropathogens to antibacterial agents.

Materials and methods. Bacteriological research was carried out on 545 urine samples of symptomatic inpatients and outpatients aged 19 to 95 years, in whom pathological changes in urine sediment were determined during the examination. According to the sex distribution, women predominated in both groups in the ratio of 1.6:1 and 3.8:1, respectively. Identification of causative agents and their properties, as well as sensitivity to antibiotics, was carried out according to the standardized methods of domestic and international guidelines. The growth of microflora with the number of colony-forming units in 1 ml $\geq 10^4$ (CFU/ml) was considered clinically significant. Statistical analysis was carried out with the help of the statistical package EZR v. 1.50. The critical level of significance is 0.05.

Results. In urine samples obtained from patients of a multidisciplinary hospital, 81.7% of identified microorganisms were *Escherichia coli* (31.5%), *Enterococcus faecalis* (17.2%), *Klebsiella spp.* (16.2%), *Candida albicans* (6.6%), *Acinetobacter species* (5.6%) and *Staphylococcus aureus* (4.6%). In the outpatient group of patients, 92.1% of uropathogens were *Escherichia coli* (52.3%), *Klebsiella spp.* (13.6%), *Staphylococcus aureus* (13.6%), *Enterococcus faecalis* (8.0%) and *Enterobacter spp.* (4.6%). In the spectrum of pathogens of infectious and inflammatory diseases of the urinary system, the role of microorganisms that form a capsule (*Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*) has been increasing in recent years: among the uropathogens in examined inpatients in 2013 (n=122) and 2022 (n=108) proportion of *Klebsiella spp.* increased, respectively, from 14.8% to 37%; and the proportion of *Acinetobacter spp.* from 2.8% to 3.3%. The majority of uropathogens identified from the urine of patients of a multidisciplinary somatic hospital, in contrast to the outpatient group, was characterized by polyresistance to the action of antibacterial agents. *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* were sensitive only to fosfomycin and carbapenems, and *Enterococcus faecalis* – to fosfomycin, amoxicillin clavulonate, ampicillin sulbactam, vancomycin, meropenem and linezolid. *Acinetobacter spp.* was insensitive to all antibiotics used in the study. The growth of fungi of the genus *Candida albicans* was inhibited by the main antifungal drugs of the «access» category – fluconazole, itraconazole, and ketoconazole, with a tendency toward a gradual increase in resistance, which was indicated by a significant number of moderately sensitive strains – 35, 25, and 10%, respectively.

Conclusions. The spectrum of uropathogenic flora in patients of a multidisciplinary hospital is characterized by greater diversity and a more frequent combination of several types of microorganisms in one patient compared to the outpatient group. The most common causative agents of infectious and inflammatory diseases of the urinary tract in the Kyiv region are polyresistant strains of *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* and *Klebsiella spp.* In the spectrum of pathogens of infectious and inflammatory diseases of the urinary system, the role of microorganisms that form a capsule (*Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*) has been increasing in recent years. Therefore, we are witnessing the evolutionary success of the protective mechanism of capsule formation, which is related, among other things, to the phenomenon of Bacterial Quorum Sensing in microorganisms and the formation of biofilms. Implementation of the obtained results of the study of regional sensitivity of uropathogens to antibacterial agents in medical practice will improve the results of treatment of infectious and inflammatory urological pathology and prevent the growth of antibiotic resistance of the local flora.

Keywords: infection, urinary system, antibiotic, resistance.

Протягом останніх 20 років спостерігається стійке зростання захворюваності органів сечовидільної системи (СВС). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ці хвороби входять до топ-20 провідних причин, що формують «тягар хвороби» на планеті [1].

Серед усього спектра етіологічних чинників, що спричиняють запальні ураження СВС, найбільш частим і значущим є інфекційний. Різноманітність уропатогенів, що відрізняються не лише вірулентністю та патогенністю, а й здатністю адаптуватися до дії сучасних АБЗ, є серйозною загрозою для результативного лікування таких пацієнтів. Так, лише у 2019 р. стійкістю хвороботворних бактерій до протимікробних препаратів було обумовлено майже 5 млн смертельних випадків, з яких 1,27 млн були їй безпосереднім наслідком. З огляду на це, проблема антибіотикорезистентності (АБР) залишається пріоритетною для медичної галузі й суспільства в цілому, що пояснюється інтенсивним зростанням мікробної стійкості, темпи якої випереджають розроблення та впровадження нових ефективних антибактеріальних препаратів [2].

Основними причинами зростання АБР ВООЗ вважає:

- зловживання антибактеріальними засобами (АБЗ) та зростання інтенсивності їх використання,

- незавершеність терапії,
- широке використання АБЗ у сільському господарстві,
- гігієнічні та санітарні порушення,
- дефіцит нових АБЗ,
- недостатній лабораторний контроль у медичних закладах [3].

Наголошується, що більші рівні АБР спостерігаються значно частіше саме в країнах з низьким та середнім доходом, до яких належить і Україна.

У 2021 р. вийшов черговий перегляд запропонованої ВООЗ у 2017 р. нової класифікації, в якій усі АБЗ були розподілені на три категорії:

- антибіотики доступу (вужького спектра з низьким потенціалом резистентності),
- антибіотики спостереження (більш широкого спектра і вищого потенціалу резистентності),
- антибіотики резерву або «відчаю» (з найвищою ефективністю та максимально рідким використанням).

Така градація та майже щорічне оновлення цього списку АБЗ має за мету віднести 60% призначених до 2023 р. антибіотиків до категорії «доступу», що своєю чергою сприятиме зниженню рівнів резистентності

шляхом таргетного призначення антибіотикотерапії, особливо у випадках її емпіричного призначення [1, 4]. Це зі свого боку диктує необхідність знання чутливості регіональної мікрофлори до дії АБЗ цієї категорії.

Особливу актуальність проблема АБР набула в сучасній урологічній практиці, що за даними Європейської урологічної асоціації призвело до суттєвого збільшення відсотка рецидивів та ускладнень інфекційно-запальних захворювань СВС [1, 5].

Отже, окрім санітарно-просвітницької роботи та підвищення професійного рівня медичних працівників, суворого ветеринарного та санітарного контролю на всіх рівнях, для ефективної профілактики мікробної резистентності, важливе значення має своєчасний лабораторний контроль та знання регіональної чутливості мікроорганізмів до АБЗ, а також бактеріологічний контроль елімінації збудника після проведеного лікування [4, 5].

Мета дослідження: вдосконалення терапії інфекційно-запальних захворювань СВС шляхом врахування чутливості основних регіональних уропатогенів до АБЗ.

Задачі дослідження:

1) вивчити особливості мікробного пейзажу уропатогенної флори у симптомних хворих багатопрофільного стаціонару та амбулаторних пацієнтів, у яких під час обстеження були виявлені патологічні зміни сечового осаду;

2) визначити чутливість найбільш частих уропатогенів до дії АБЗ;

3) на підставі отриманих результатів визначити актуальні для регіональної флори антибіотики «доступу», «спостереження» та «резерву» для лікування інфекційно-запальних захворювань СВС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протокол дослідження ухвалено локальною етичною комісією.

Проведено бактеріологічне дослідження сечі симптомних пацієнтів багатопрофільного соматичного стаціонару (I група) та амбулаторної ланки (II група), у яких під час рутинної мікроскопії були виявлені запальні зміни організованого сечового осаду. За норму вважали наявність поодиноких клітин плоского епітелію (у жінок) і перехідного епітелію сечового міхура (у чоловіків і жінок), поодинокі лейкоцити в полі зору (0–1 у чоловіків і 2–4 у жінок), в окремих випадках допускалась наявність поодиноких еритроцитів та гіалінових циліндрів, а також відсутність бактеріурії [6].

Усього за період з 2020 до 2022 р. проаналізовано проби сечі, отримані від 525 пацієнтів віком від 15 до 95 років (425 стаціонарних і 100 амбулаторних). З їх числа позитивний результат бактеріологічного дослідження отримано у 280 (67,7%) пробах стаціонарних хворих та 86 (86%) амбулаторних. За статевим розподілом в обох групах переважали жінки у співвідношенні 1,6:1 та 3,8:1 відповідно.

Бактеріологічні дослідження виконували відповідно до стандартизованої методології та критеріїв, викладених в діючих вітчизняних та міжнародних керівництвах [7, 8]. Сечу збирали в одноразові стерильні контейнери і dopravляли в лабораторію не пізніше

2 год з моменту забору. Під час дослідження визначали видовий склад мікрофлори та її кількість – число колонієутворюючих одиниць в 1 мл сечі (КУО/мл). Значущим вважали ріст мікроорганізмів при КУО $\geq 10^4$ /мл.

Виділення чистих культур та вивчення їх властивостей проводили з використанням поживних середовищ виробництва HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Індія) та BioMerieux (Франція), які сертифіковані в Україні. Ідентифікацію мікрофлори проводили за морфологічними, культуральними та біохімічними ознаками. Чутливість виділених ізолятів мікроорганізмів до АБЗ визначали диско-дифузійним методом, а також з використанням Е-тестів та стрипів АТВ Fungus-3. Усі колонії, які давали ріст на поживних середовищах, ранжувались за ступенем чутливості до дії АБЗ на три категорії: чутливі, помірно чутливі та стійкі згідно з використаними методологічними підходами [7, 8]. Чутливими до дії антибіотика вважались колонії мікроорганізмів, ріст яких пригнічувався у ≥ 80 виділених ізолятів.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення мікробіологічної лабораторії WHONET 5.6, а їх аналіз – з використанням статистичного пакета EZR v. 1.50 (R statistical software version 4.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [9, 10]. Частота виявлення ізолятів мікроорганізмів та їх чутливість до АБЗ репрезентувались у відсотках, а для порівняння якісних показників у двох групах використовувалася критерій χ^2 -квдрат [10]. Критичний рівень значущості вважали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати продемонстрували суттєву перевагу серед пацієнтів з патологічними змінами сечового осаду осіб жіночої статі. Особливо статеві розбіжності були виражені в групі амбулаторних пацієнтів (II група). Так, співвідношення осіб чоловічої та жіночої статі, в сечі яких був виявлений значущий (КОЕ $\geq 10^3$ /мл) ріст уропатогенної флори, в амбулаторній групі становило 1:3,8, а в стаціонарній – 1:1,6.

У результаті мікробіологічного дослідження у 84 (97,7%) пробах амбулаторної групи була виділена одна культура збудника і лише у 2 (2,3%) пробах ідентифіковано 2 збудника. У групі стаціонарних хворих (I група) один збудник виділений у 92,1% (із 258 проб сечі), 2 збудники – у 5,0% (з 14 проб сечі), 3 збудники – у 1,1% (з 4 проб) і в 1 пробі (0,4%) був виявлений ріст 4 різних мікроорганізмів. Більша частота мікст-інфекції у I групі пацієнтів, з найбільшою вірогідністю, пояснюється важким станом хворих стаціонару, наявністю коморбідної патології, імуносупресивною та іншою терапією, а отже, більшим ступенем пригнічення імунної системи.

За структурою клітинної стінки при фарбуванні ізолятів за Грамом в обох групах виявлено переважання грамнегативної флори (рис. 1). Так, у групі стаціонарних хворих грамнегативна флора становила 59,6% виділених колоній (180 ізолятів), грампозитивна – 26,8% (81 ізолят), грибова флора – 13,6% (41 ізолят). У сечі амбулаторних пацієнтів грибова флора виявлена тільки в 1 (1,2%) пацієнта, колонії грамнегатив-

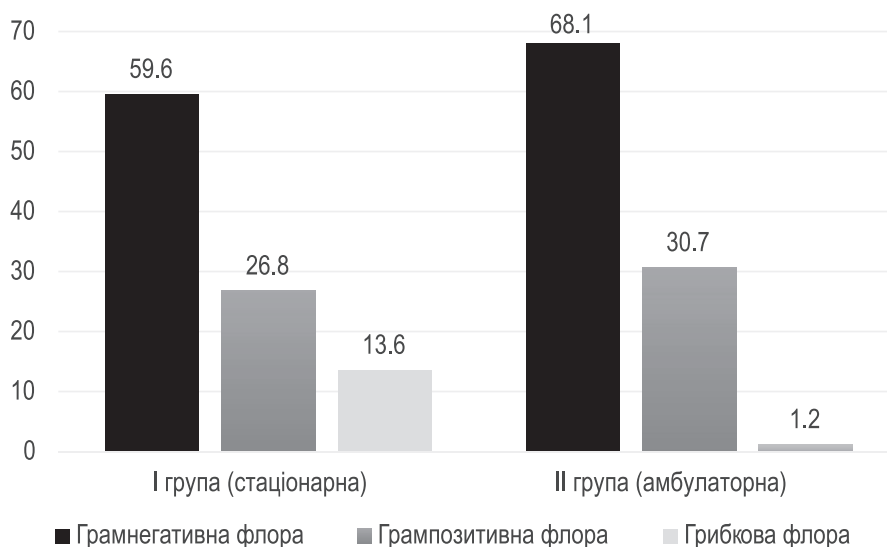


Рис. 1. Розподіл виділених ізолятів за структурою мікробної стінки при фарбуванні за Грамом (% від загальної кількості)

них мікроорганізмів становили 68,1% (60 ізолятів), а грамнегативні – 30,7% (27 ізолятів).

Відповідно до мети і поставлених задач наступним етапом роботи була ідентифікація мікроорганізмів отриманих ізолятів. Результати бактеріологічного дослідження (таблиця) свідчать про те, що найчастіше (81,7%) збудниками інфекційно-запальних захворювань СВС у групі стаціонарних хворих були 6 видів мікроорганізмів:

- *E. coli* (31,5%),
- *Enterococcus faecalis* (17,2%),
- *Klebsiella* spp. (16,2%),
- *Candida albicans* (6,6%),
- *Acinetobacter species* (5,6%),
- *Staphylococcus aureus* (4,6%).

Спектр уропатогенів у групі амбулаторних пацієнтів виявився менш різноманітним – 92,1% ізолятів належало до 5 видів мікроорганізмів:

- *E. coli* (52,3%),
- *Klebsiella* spp. (13,6%),
- *Staphylococcus aureus* (13,6%),
- *Enterococcus faecalis* (8,0%),
- *Enterobacter* spp. (4,6%) (рис. 2).

Виявлені відмінності розподілу найчастіших уропатогенів в обох групах були статистично значущі ($p < 0,05$), за винятком *Klebsiella* spp., ізоляти якої зустрічались у стаціонарній групі частіше без статистичної значущості розбіжностей з амбулаторною групою.

Слід зауважити, що етіологічна роль бактерій групи кишкової палички (*E. coli*) в генезі інфекційно-запальних захворювань СВС була домінуючою в обох групах, однак в амбулаторних пацієнтів її частка у мікробному пейзажі була більш суттєвою та становила 52,3% виділених із сечі ізолятів. Також на відміну від стаціонарної (I) групи в амбулаторних пацієнтів до найбільш частих уропатогенів належав і золотистий стафілокок (13,6%), що узгоджується з літературними даними та клінічними керівництвами Європейської асоціації урологів останніх років, яка до числа найбільш поширених уро-

патогенів європейського регіону відносить *Escherichia coli* та *Staphylococcus saprophyticus* [5, 11]. Загалом спектр уропатогенів у групі амбулаторних пацієнтів виявився менш різноманітним – 92,1% ізолятів належало до 5 видів мікроорганізмів: *E. coli* (52,3%), *Klebsiella* spp. і *Staphylococcus aureus* – по 13,6%, *Enterococcus faecalis*. (8,0%) та *Enterobacter* spp. (4,6%).

Результати бактеріологічного дослідження сечі

| Збудник | Абсолютна кількість ізолятів колоній | | % від загальної кількості | |
|--|--------------------------------------|----------|---------------------------|----------|
| | I група | II група | I група | II група |
| <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) | 95 | 46 | 31,5*** | 52,3 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 52 | 7 | 17,2* | 8,0 |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 49 | 12 | 16,2 | 13,6 |
| <i>Candida albicans</i> | 20 | - | 6,6 | - |
| <i>Acinetobacter species</i> | 17 | - | 5,6 | - |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 14 | 12 | 4,6** | 13,6 |
| Інші гриби | 11 | - | 3,6 | - |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 11 | - | 3,6 | - |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 9 | 4 | 3,0 | 4,6 |
| <i>Candida non albicans</i> | 9 | 1 | 3,0 | 1,1 |
| <i>Proteus</i> spp. | 7 | 2 | 2,3 | 2,3 |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 4 | 3 | 1,3 | 3,4 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 2 | 1 | 0,7 | 1,1 |
| <i>Citrobacter</i> spp. | 1 | - | 0,3 | - |
| <i>Morganella</i> | 1 | - | 0,3 | - |
| Усього | 302 | 88 | 100 | 100 |

Примітки: значущість міжгрупових відмінностей (критерій хі-квадрат): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

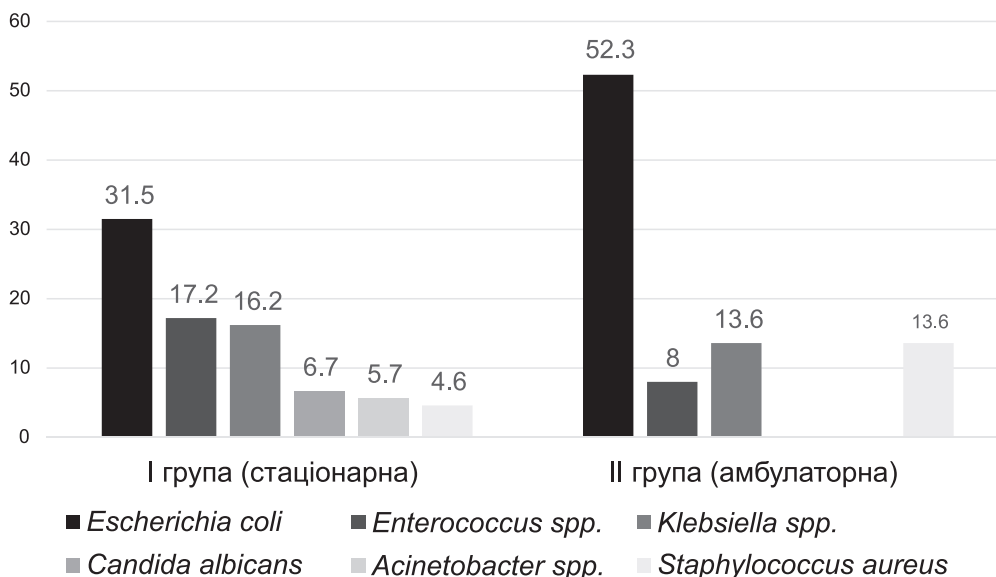


Рис. 2. Мікробний пейзаж основних збудників інфекційно-запальних захворювань сечовидільної системи, виділених із сечі симптомних хворих багатoproфільного соматичного стаціонару та амбулаторних пацієнтів (% від загальної кількості колоній)

Примітка: * – Відмінність між групами статистично значуща ($p < 0,05$).

Відмінності мікробного пейзажу у групах порівняння можуть бути наслідком декількох причин та їх поєднань, а саме: різним станом імунологічної реактивності у стаціонарних та амбулаторних хворих, особливостями факторів ризику та інфікування, зокрема нозокоміальними штамми, а також відмінною кількістю спостережень у групах та можливими девіаціями чутливості до АБЗ, що необхідно враховувати при виборі підходів до раціональної антибіотикотерапії.

Наступним етапом дослідження стало вивчення чутливості тих уропатогенів, які найчастіше спричиняють інфекційно-запальні захворювання СВС до дії сучасних АБЗ. Отримана антибіотикограма для ізолятів бактерій групи кишкової палички (рис. 3) демонструє, що у «амбулаторних» штамів *E. coli* ($n=46$) чутливість до антибіотиків зустрічалась значно частіше ($p < 0,05$). Так, більше 80% колоній, виділених із сечі пацієнтів цієї групи, виявились високо чутливими до значної кількості антибіотиків доступу, а саме:

- амікацину (100%),
- цефоперазона сульбактаму (91,3%),
- фосфоміцину (89,4%),
- цефтизидину (89,1%),
- цефепіму, цефтріаксону, левофлоксацину та гентаміцину (87,0%), гатіфлоксацину (86,4%),
- ципрофлоксацину та цефотаксиму (84,8%),
- офлоксацину (82,6%),
- цефазоліну та хлорамфеніколу (80,4%).

Антибіотиками «резерву» у цій групі є тігециклін (91,6%) і карбопенемі (іміпенем, меропенем), кількість чутливих колоній до яких становить 100%.

На відміну від амбулаторної групи ізоляти кишкової палички, отримані із сечі стаціонарних хворих ($n=95$), виявились значно стійкішими до дії АБЗ ($p < 0,05$). Так, більш ніж 80% колоній *E. coli* у цій групі були чутливими до іміпенему, меропенему (100%), амікацину (96,7%), тігецикліну (91,7%), фосфоміцину (84,1%) та гентаміцину (83,5%).

Отже, серед антибіотиків «доступу» у групі амбулаторних хворих зберігають високу активність по відношенню до *E. coli* більшість протестованих АБЗ, та найважливіше, що до цієї групи досі належать фторхінолони та цефалоспорино III покоління на відміну від колоній, виділених із проб сечі, отриманих від стаціонарних хворих. Резистентність *E. coli* у групі стаціонарних хворих була значно вищою, а антибіотиками «доступу», до яких виявились чутливими більше 80% виділених колоній, були лише фосфоміцину (84,1%) та парентеральні аміноглікозиди – амікацин (95,7%) і гентаміцин (83,5%). Антибіотиком резерву у цій групі, за даними цього дослідження, може бути тільки тігециклін (88,3%).

Вивчено чутливість до АБЗ грамнегативних капсулоутворюючих бактерій роду *Klebsiella* (рис. 4), частота виявлення яких у сечі пацієнтів стаціонарної ($n=49$) та амбулаторної ($n=12$) груп становила 13,6% та 16,2% відповідно ($p > 0,05$). Отримані результати демонструють високу чутливість виділених із сечі амбулаторних пацієнтів колоній до більшості тестованих антибіотиків. Виключенням були нітрофурантоїн, цефуроксім, пefлоксацін, доксіциклін, азитроміцин та амоксициліну клавулонат, до яких були чутливими менше 80% виділених колоній клебсієли.

Отже, антибіотиками вибору для лікування інфекційно-запальних захворювань СВС у амбулаторних пацієнтів можуть бути: фосфоміцину, цефалоспорино (цефепім, цефоперазону сульбактам, цефтазідім, цефтріаксон, цефазолін) та фторхінолони (гатіфлоксацин, пefлоксацін, офлоксацин, лівофлоксацин та ципрофлоксацин), а також аміноглікозиди (амікацин, гентаміцин). Водночас слід зауважити, що результати вивчення чутливості клебсієли до АБЗ у цій групі отримані у досить малій кількості ($n=12$) ізолятів і потребують подальшого уточнення.

На противагу амбулаторній групі, виділена із сечі стаціонарних хворих *Klebsiella spp.* виявилась висо-

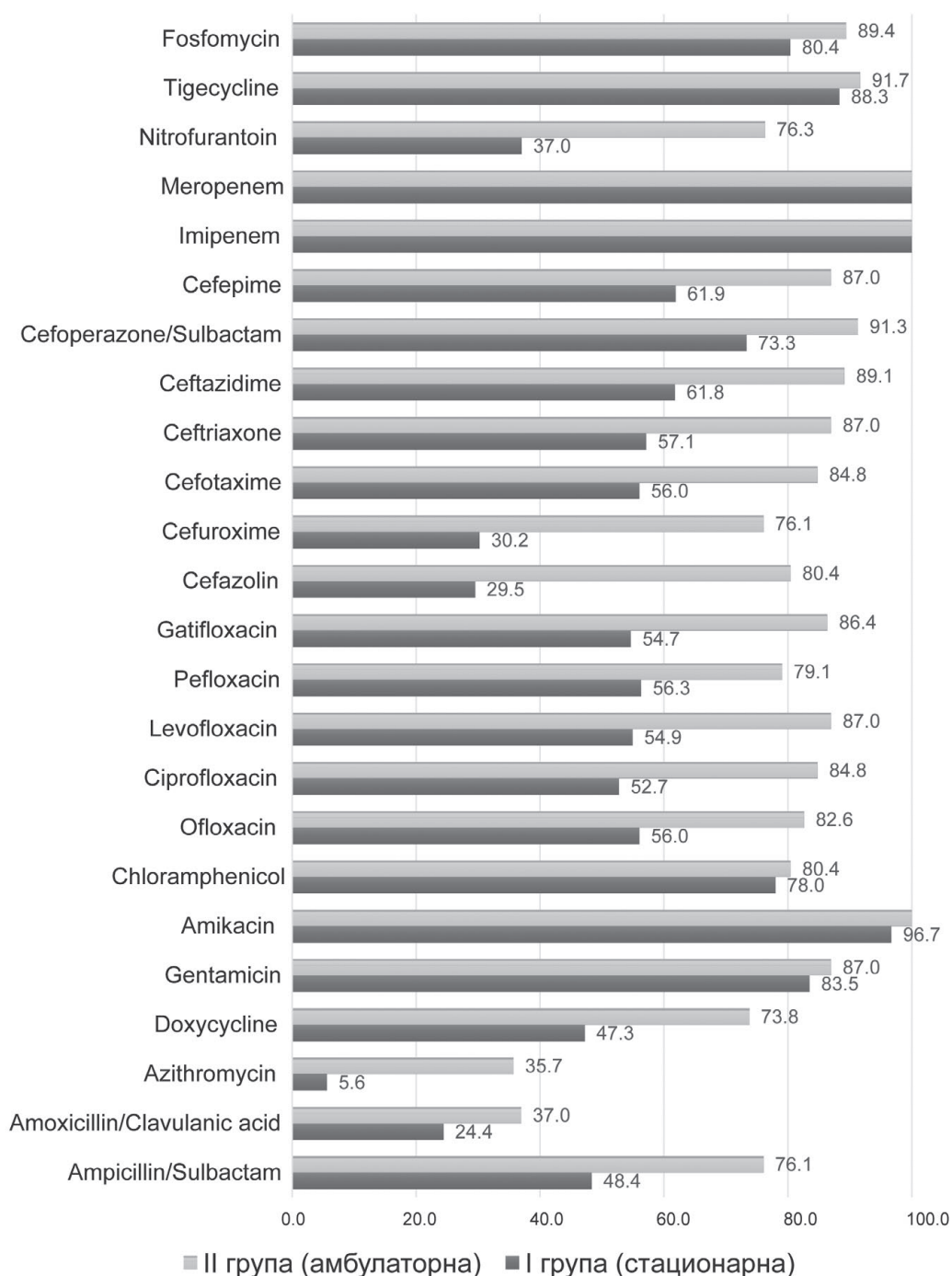


Рис. 3. Чутливість виділених культур *E.coli* до дії антибактеріальних засобів (% чутливих колоній)

Примітка. * – Відмінність між групами статистично значуща ($p < 0,05$).

ко стійкою до більшості АБЗ ($p < 0,05$). Антибіотиком доступу, з певним припущення, можна вважати тільки амікацин, до якого виявилось чутливим 71,1% виділених ізолятів ($p < 0,05$).

Тому лікування інфекцій СВС, спричинених нозокоміальними штамами цього мікроорганізму, є складною задачею в українських реаліях, що узгоджується з даними літератури, згідно з якими *Klebsiella* spp. належить до полірезистентних мікроорганізмів. Високу

чутливість (100%) клебсієла виявляє тільки до карбопенемів (іміпенему та меропенему) – антибіотиків резерву, згідно з останнім переглядом нової класифікації антибіотиків ВООЗ [4, 12].

Другими за частотою виділення у стаціонарній групі та четвертими в амбулаторній групі були бактерії роду *Enterococcus*, вид *Enterococcus faecalis*. Було продемонстровано високу стійкість цих мікроорганізмів до більшої частини протестованих АБЗ (рис. 5). Так, в

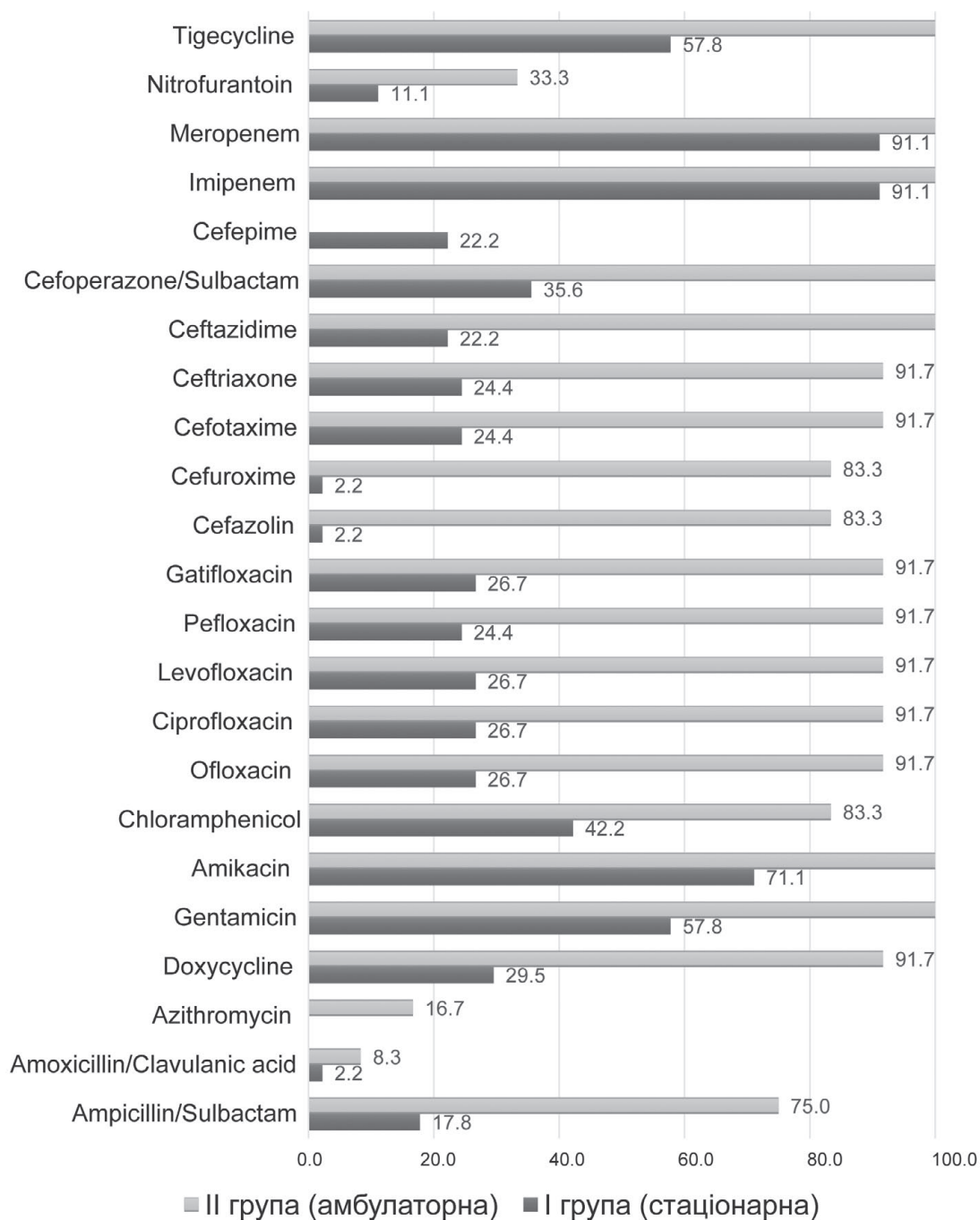


Рис. 4 Чутливість виділених культур *Klebsiella spp.* до дії антибактеріальних засобів (% чутливих колоній)

Примітка. * – Відмінність між групами статистично значуща ($p < 0,05$).

обох групах пацієнтів виділені колонії ентерококу виявились чутливими тільки до фосфоміцину, лінезоліду, ванкоміцину, амоксициліна клавулонату та ампіциліна сульбактаму, які пригнічували ріст більше 80% ізолятів. У амбулаторних пацієнтів 85,7% колоній ентерококу виявились чутливими до меропенему ($p < 0,05$). Отже, антибіотиками доступу для лікування інфекційно-запальних захворювань СВС, спричинених *Enterococcus faecalis*, в київському регіоні, згідно з ре-

зультатами цього дослідження та останнього оновлення класифікації ВООЗ, є фосфоміцин, амоксициліну клавулонат та ампіциліну сульбактам; антибіотиками спостереження (друга лінія) – ванкоміцин та меропенем, а антибіотиком резерву (третя лінія) – лінезолід.

Серед найбільш частих інфекційних агентів, виділених із сечі хворих багатопрофільного стаціонару, виявились і гриби виду *Candida albicans* (6,6%, $n=20$). Відомо, що кандидозна інфекція належить до опортуністичних

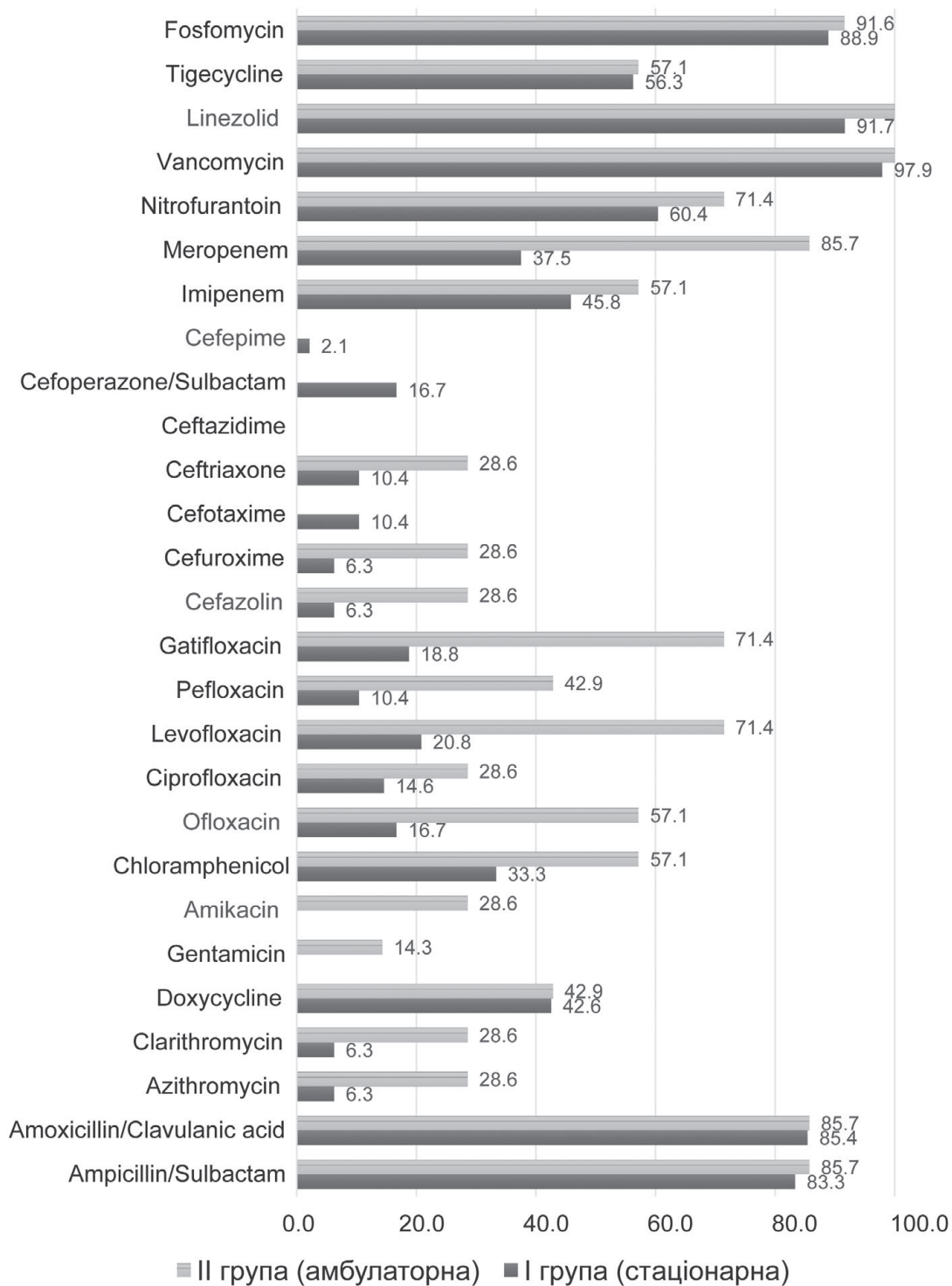


Рис. 5. Чутливість виділених культур *Enterococcus faecalis* до дії антибактеріальних засобів (% чутливих колоній)
Примітка. * – Відмінність між групами статистично значуща ($p < 0,05$).

і маніфестує в імуноскомпрометованих осіб – пацієнтів не тільки з первинним імунodefіцитом, а й важкими соматичними хворими, в яких системний кандидоз часто стає причиною смерті. За даними рис. 6 усі (100%) виділені колонії *Candida albicans* були чутливі до ністатину, вориконазолу та клотримазолу. При цьому 85% ізолятів виявились нечутливими до амфотеріцину В.

Проте важливою є тенденція поступового зростання резистентності кандиди до найбільш розповсюджених протигрибкових препаратів – флюконазолу, кетоконазолу та інтраконазолу. Кількість резистентних до цих препаратів колоній становила 15, 10 і 5% відповідно. Якщо взяти до уваги значний відсоток помірно чутливих штамів (35, 25 і 10% відповідно), лікування

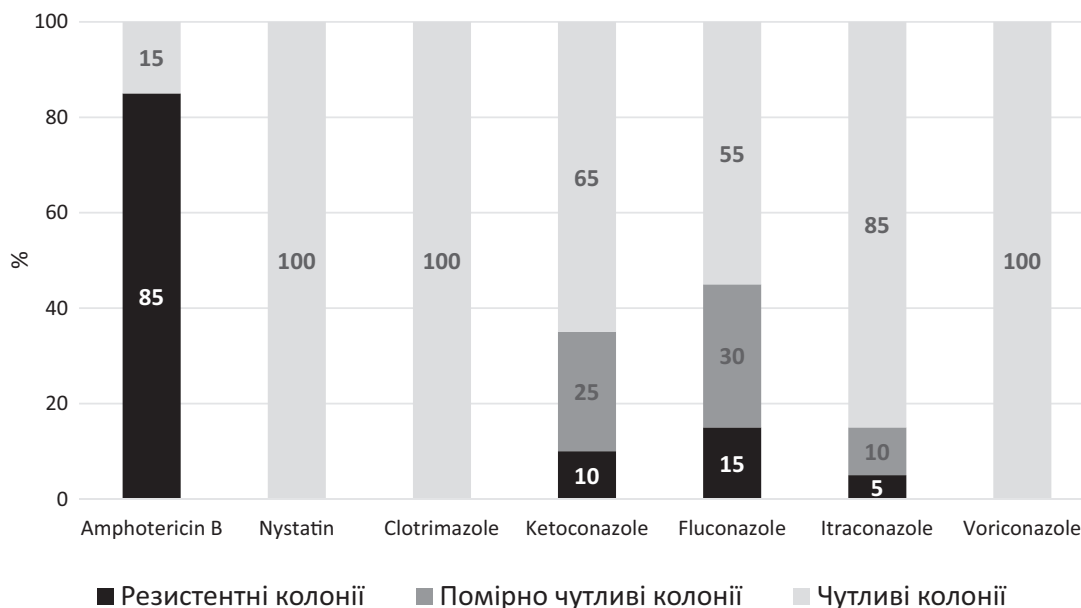


Рис. 6. Чутливість виділених культур *Candida albicans* до протигрибкових засобів (% колоній)

яких вимагає призначення більших доз препаратів та збільшення його тривалості, стає очевидним поступове набуття *Candida albicans* стійкості до протигрибкових препаратів доступу. Антикандидозними засобами резерву, згідно з отриманими даними, є ністатин та вориконазол.

У лютому 2017 р. ВООЗ зарахувала ацинетобактери до найбільш небезпечних мікроорганізмів сучасності внаслідок їхньої сформованої полірезистентності. Особливою проблемою це стає для пацієнтів відділень інтенсивної терапії та хворих з імунodefіцитом, смертність серед яких при інфікуванні цим мікроорганізмом сягає 100% [13, 14]. Не дивлячись на невелику кількість спостережень, у цьому дослідженні виявлена аналогічна тенденція. *Acinetobacter species*, виділений із 17 (5,6%) проб сечі стаціонарних хворих, виявився стійким до всіх наявних у тестуванні антибіотиків. Лише 69,2% ізолятів були чутливими до ампіциліну сульбактаму, 46,2% – до цефоперазону сульбактаму (за рахунок чутливості до сульбактаму) і 50% – до тигецикліну, які можна віднести до антибіотиків резерву, використовуючи в лікуванні їхні комбінації.

До того ж, як зазначалось вище, у спектрі збудників інфекційно-запальних захворювань СВС протягом останніх років зростає роль мікроорганізмів, які утворюють капсулу (*Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*), а саме: серед уропатогенів в обстежених стаціонарних хворих у 2013 р. (n=122) та 2022 р. (n=108) частка *Klebsiella spp.* збільшилась з 14,8% до 37% відповідно, а частка *Acinetobacter spp.* – з 2,8% до 3,3%. Отже, ми є свідками еволюційної успішності захисного механізму капсулоутворення, який пов'язаний зокрема з явищем кворум-сенсингу у мікроорганізмів та формуванням біоплівки.

Отже, представлені результати дослідження відображають сучасний стан регіональної чутливості найбільш частих представників уропатогенної флори до АБЗ, які застосовують в Україні для лікування інфек-

ційно-запальних захворювань СВС, і повинні враховуватися при призначенні відповідної, особливо емпіричної, терапії.

ВИСНОВКИ

1. Характерний для київського регіону України спектр уропатогенів має свої регіональні особливості. До найчастіших інфекційних збудників госпітальної урологічної патології (81,7%) належать: *Escherichia coli* (31,5%), *Enterococcus faecalis* (17,2%), *Klebsiella spp.* (16,2%), *Candida albicans* (6,6%), *Acinetobacter species* (5,6%) та *Staphylococcus aureus* (4,6%). В амбулаторних пацієнтів найчастіше (92,1%) інфекційними чинниками запальних захворювань сечовидільної системи (СВС) були: *Escherichia coli* (52,3%), *Klebsiella spp.* (13,6%), *Staphylococcus aureus* (13,6%), *Enterococcus faecalis* (8,0%) та *Enterobacter spp.* (4,6%).

2. Серед стаціонарних пацієнтів київського регіону України реєструється висока резистентність уропатогенів до дії цілої низки антибіотиків. Уропатогени амбулаторної групи виявляють значно кращу чутливість до більшості антибактеріальних засобів (АБЗ) «доступу».

3. Антибіотиками категорії «доступу», які зберігають високу ефективність у лікуванні інфекційно-запальних захворювань СВС, спричинених кишковою паличкою, у стаціонарних пацієнтів є: фосфоміцин (84,1%), амікацин (95,7%) та гентаміцин (83,5%). Антибіотиком категорії «резерву» у групі стаціонарних хворих є тигециклін (88,3%). У когорті амбулаторних пацієнтів *E. Coli* залишається чутливою до фосфоміцину, фторхінолонів та цефалоспоринов III і IV покоління.

4. Антибактеріальна терапія урологічних захворювань, спричинених *Klebsiella spp.* та *Acinetobacter species* є серйозною медико-біологічною проблемою внаслідок полірезистентності цих мікроорганізмів, що зумовлюють високу госпітальну летальність, особли-

во у відділеннях інтенсивної терапії. Виявлено, 91,1% стаціонарних колоній клібсїєли виявились чутливими тільки до меропенему та іміпінему, а виділені колонії ацинетобактера були нечутливими до усіх антибіотиків дослідження.

5. На тлі зростаючої резистентності *Candida albicans* до протигрибкових препаратів, найбільш ефективним препаратом «доступної групи» залишається інтраканалозол, до якого виявились чутливими 87% виділених

колоній. «Резервними» антибіотиками лікування кандидозної інфекції є ністатин і вориконазол, а також клотримазол для зовнішнього застосування, до яких виявились чутливі 100% виділених ізолятів.

6. В усіх випадках важкого, ускладненого та рецидивуючого перебігу інфекційного процесу вибір антибіотика повинен проводитися з урахуванням регіональної чутливості місцевих патогенів до АБЗ з обов'язковим бактеріологічним контролем елімінації збудника.

Відомості про авторів

Сова Сергій Геннадійович – д-р мед. наук, проф., кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 424-34-42, (098) 280-00-09. *E-mail: sovaser1973@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6833-3149

Триліс Оксана Леонардівна – завідувачка, бактеріологічна лабораторія КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5»; тел.: (044) 409-20-73, (096) 751-47-15. *E-mail: oksanatyrlis@gmail.com*

Нуріманов Каміль Раїсович – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (066) 353-99-67. *E-mail: kn_1976@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-9308-5645

Information about the authors

Sova Serhii G. – doctor of medicine, professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine N2, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 424-34-42, (098) 280-00-09. *E-mail: sovaser1973@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6833-3149

Trilis Oksana L. – head, Bacteriological Laboratory, CNE "Kyiv City Clinical Hospital No. 5", tel.: (044) 409-20-73, (096) 751-47-15. *E-mail: oksanatyrlis@gmail.com*

Nurimanov Kamil R. – candidate of medicine, senior researcher, Department of Sexopathology and Andrology, DU "Institute of Urology named after Academic O.F. Vozianov" NAMS of Ukraine", Kyiv; tel.: (066) 353-99-67. *E-mail: kn_1976@ukr.net*
ORCID 0000-0001-9308-5645

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals [Internet]. Geneva: WHO; 2023. 119 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240074323>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. The Quadripartite announces the rebranding of the global annual awareness campaign on antimicrobial resistance. World Antimicrobial Awareness Week will now be World AMR Awareness Week. 2023. Available from: <https://www.fao.org/antimicrobial-resistance/news-and-events/news/news-details/en/c/1640953/>.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- Sharland M, Zanichelli V, Ombajo LA, Bazira J, Cappello B, Chitanga R, et al. The WHO essential medicines list AWaRe book: from a list to a quality improvement system. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(12):1533-5. doi: 10.1016/j.cmi.2022.08.009.
- Bonkat G, Bartoletti RR, Bruyère F. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023. Available from: <https://uroweb.org/eau-guidelines/citing-usage-republication>.
- Dvulyat-Leshnevskaya IS, Lubinska OI. Clinical laboratory tests: urinalysis: an electronic textbook. Lviv: KZVO ENT «Lviv Medical Academy named after Andrey Krupinsky»; 2023. 136 p.
- Ministry of Education and Science of Ukraine Guidelines «Study of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs» [Internet]. 2007. Order No. 167; 2007 Apr 05. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/ra-da/show/v0167282-07#Text>.
- Leber AL, editor. Clinical microbiology procedures handbook. 4th ed. Washington, D.C.: ASM Press; 2016. 132 p.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- Guryanov VG, Lyakh YE, Pary VD. Manual on biostatistics. Analysis of medical research results in the EZR package (R-statistics). Kyiv: Vestka; 2018. 208 p.
- Guentzel MN. Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, and Proteus. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 26.
- Sakkas H, Bozidis P, Ilija A, Mpekoulis G, Papadopoulou C. Antimicrobial Resistance in Bacterial Pathogens and Detection of Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae Isolates from Hospital Wastewater. *Antibiotics* (Basel). 2019;8(3):85. doi: 10.3390/antibiotics8030085.
- World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 21st List [Internet]. Geneva: WHO; 2017. 62 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/eml-20>.
- World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union [Internet]. Geneva: WHO; 2017. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.

Стаття надійшла до редакції 16.02.2024. – Дата першого рішення 21.02.2024. – Стаття подана до друку 25.03.2024