УДК 615.015.8

Л.Ф. Миңнуллина,
Э.Р. Шәйдуллина

УРОПАТОГЕННАРНЫҢ АНТИБАКТЕРИАЛЬ МАТДӘЛӘРГӘ КАРШЫ ТОРУЧАНЛЫГЫ

Данная работа посвящена изучению структуры и чувствительности к антибиотикам основных возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) по г. Казани. По результатам работы определены наиболее частые возбудители внебольничных ИМП: *E. coli* (1176/47,2%), *E. faecalis* (575/23,1%) и *K. pneumoniae* (336/13,5%). Выявлен высокий уровень резистентности *E. coli* и *E. faecalis* к ципрофлоксацину – 21,7% и 24,5% соответственно, *K. pneumoniae* к цефалоспоринам III поколения: доля резистентных штаммов к цефтазидиму и цефатаксиму составила 22% и 22,9% соответственно. Наибольшей активностью в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* обладал амикацин и нитроксолин, а в отношении *E. faecalis* – амоксициллин и ампициллин. Таким образом, показано, что основной возбудитель внебольничных ИМП *E. coli* обладает высоким уровнем резистентности к ципрофлоксацину – препарату основной группы антибиотиков, применяемых при лечении ИМП.

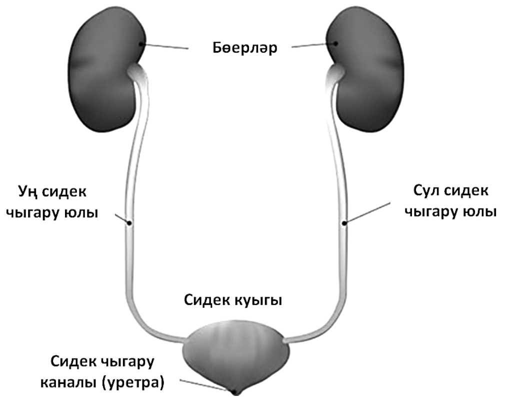
Ключевые слова: антибиотикорезистентность, внебольничные инфекции, инфекции мочевых путей.

Бүлеп чыгару системасы инфекцияләренә (БЧСИ) бүлеп чыгару системасының төрле өлкәләрендә шартлы патоген бактерияләр тәэсирендә барлыкка килгән ялкынсынулы авыруларны кертәләр. БЧСИ амбулатор[1] һәм госпиталь инфекцияләре арасында иң киң таралганнардан санала һәм бүгенге көн медицинасы өчен актуаль проблема булып тора. Мисал өчен, АКШта 1997–2007 елларда сәламәтлек саклау оешмаларына БЧСИ белән мөрәҗәгать итүчеләр саны 7 миллионнан 10,5 миллионга арткан [Foxman, 2003; Schappert, Rechtsteiner, 2011].

Кагыйдә буларак, кайда барлыкка килүенә карап, БЧСИләрне бүлеп чыгару системасының өске (бөер лоханкалары һәм сидек юллары) һәм аскы өлкәләре (сидек куыгы һәм сидек чыгару каналы) инфекцияләренә бүлеп карыйлар (1 нче рәс.). Шулай ук әлеге инфекцияләр төрле факторлар тәэсирендә катлауланган булырга да мөмкин [Ермоленко с соавт., 2012], ә катлауланмаган БЧСИләр гадәттә бәвел чыгару юлларында структур һәм функциональ үзгәрешләр булмаган кешеләрдә очрый.

БЧСИләрне күпчелек очракта шартлы патоген энтеробактерияләр китереп чыгара.

[1] Амбулатор инфекция – хастаханәдә ятмаган кешедә барлыкка килгән инфекция.



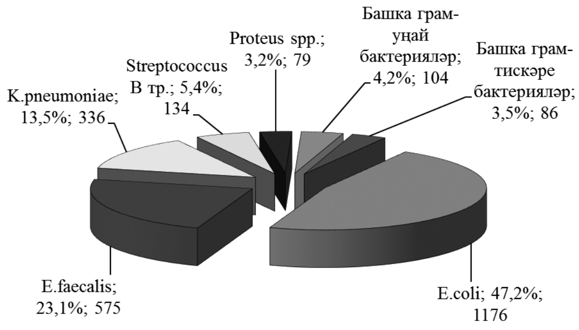
1 нче рәсем. Бүлеп чыгару системасының төзелеше [Urinary system anatomy and function, 2016]

Әлеге бактерияләр, гадәттә, эчәклекнең нормаль микрофлорасы составына керә, әмма, эчәклектән уретрага күчеп, сидек куыгы һәм бүлеп чыгару системасының өске өлкәләренә үтеп керергә һәм анда ялкынсыну тудырырга сәләтле. Анатомик төзелеш үзенчәлекләре сәбәпле (киң кыска уретра), әлеге инфекцияләр хатын-кызларда, ир-атларга караганда, ешрак очрый [Urinary tract infection in adults, 2012; Urinary tract infection: how bacteria nestle in, 2016]. Нигездә, йөкле булмаган хатын-кызларда БЧСИ җиңел уза һәм уңышлы дәвалана. Әмма йөкле хатын-кызларда авыру барышы катлаулана ала, ә бу исә пиелонефрит, вакытыннан алда бала табуга һәм хәтта яралгының үлеменә дә китерергә мөмкин [Foxman, 2003].

БЧСИ кузгатучы бактерияләр арасында грам-тискәре микроорганизмнар да, грам-уңайлары да очрый. Чит илләрдә һәм Россиядә үткәрелгән тикшеренүләргә караганда, күпчелек очракта БЧСИләрнең сәбәпчесе булып *Enterobacteriaceae* семьялыгына караган грам-тискәре бактерияләр, бигрәк тә *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* һәм *Proteus mirabilis* бактерияләре тора [Kahlmeter, 2003; Schito *et al.,* 2009; Палагин с соавт., 2012; Исследование чувствительности возбудителей внебольничных неосложненных инфекций мочевыводящих путей – UTIAP, 2013]. Грам-уңай микроорганизмнар бу төр авыруларны сирәк, өлкән яшьтәге кешеләрдә, йөкле хатын-кызларда һәм катнаш инфекция очракларында гына китереп чыгарырга сәләтле [Kline, Lewis, 2016].

БЧСИләрнең төп сәбәпчесе булган *E. coli* бактерияләре шулай ук җенес әгъзалары һәм эчәклек инфекцияләре китереп чыгарырга да мөмкин. Киң таралган шартлы патогеннар арасында антимикроб матдәләргә карата чыдамлылык (резистентлык) барлыкка килү һәм таралу белгечләр арасында җитди борчылу тудыра. Мондый авырулар еш очраганлыктан, бактерияләр арасында резистентлык таралу тизлеге дә зур, әмма төрле җирлектә бу күрсәткеч төрлечә була. Мәсәлән, *E. coli* штаммнарының амикацинга (3 нче буын аминогликозидлар төркеменә караган антибиотик) карата сизгерлеге төрле илләрдә аерылып тора. Әйтик, 2002–2004 елларда АКШ һәм Европа хастаханәләрендә бүлеп алынган *E. coli* штаммнарының амикацинга чыдамлылыгы 0–1,6% һәм 0,3–1,1% тәшкил итсә, безнең илдә бу күрсәткеч 38,3% җитә [Hoban *et al.,* 2006;

Reinert *et al.,* 2007; Рябкова, 2009]. Моннан тыш, 2000 һәм 2011 елларда Россия һәм халыкара оешмалар тарафыннан үткәрелгән күзәтү нәтиҗәләре дә *E. coli* штаммнарының антибактериаль матдәләргә каршы торучанлыгы артуын күрсәтә [Kahlmeter, 2003; Schito *et al.,* 2009; Палагин с соавт., 2012; Исследование чувствительности возбудителей внебольничных неосложненных инфекций мочевыводящих путей – UTIAP, 2013].



2 нче рәсем. 2012–2013 елларда Казан шәһәрендә амбулатор БЧСИләрне кузгаткан бактерияләр (тикшерелгән штаммнар саны – 2490)

Безнең тарафтан 2012 елның гыйнварыннан 2013 елның декабрь аена кадәр Казан шәһәрендә бүлеп алынган БЧСИ кузгатучы бактерияләргә статистик анализ үткәрелде: аларның төр составы һәм антибиотикларга карата чыдамлылыгы тикшерелде.

Тикшерену эшендә Казан шәһәре «Биомед» дәвалау-диагностика үзәге тарафыннан 2012–2013 елларда үткәрелгән бактериологик анализ нәтиҗәләре кулланылды. Әлеге оешма билгеләнгән вакыт аралыгында барлыгы 6818 кешенең бәвелен анализлады, шуларның 33,8% ында (2300 очракта) бактериаль инфекция барлыгы ачыкланды. 2300 бәвел үрнәгендә табылган бактерияләрнең төр составы Казан шәһәре территориясендә БЧСИ сәбәпчесе булган төп микроорганизмнарны ачыкларга ярдәм итте. Беренче өчлеккә *E. coli* (1176/47,2%), *Enterococcus faecalis* (575/23,1%) һәм *Klebsiella pneumoniae* (336/13,5%) бактерияләре эләкте (2 нче рәс.).

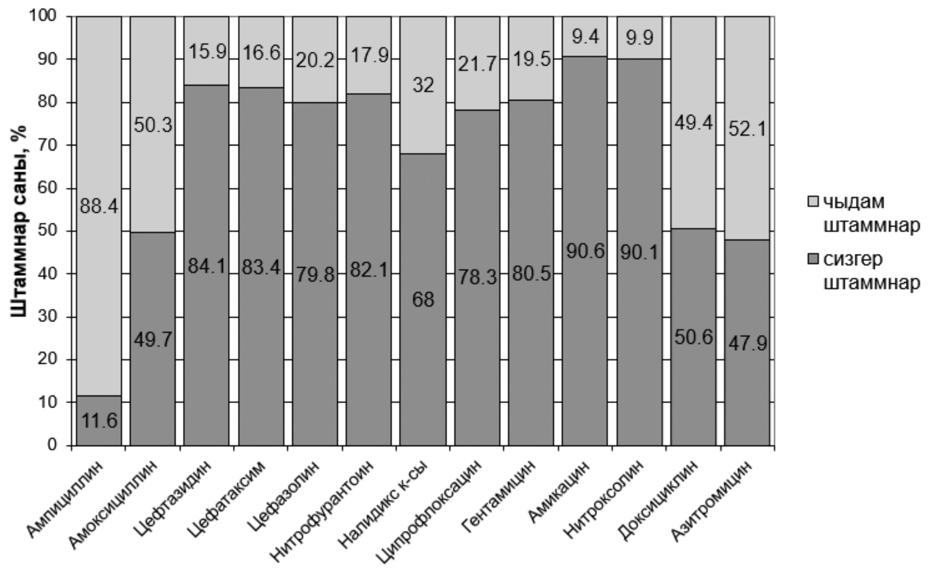
Бүлеп алынган бактерияләрнең антибиотикларга сизгерлеге Мюллер – Хинтон туклыклы тирәлегендә дисклар диффузиясе ысулы ярдәмендә билгеләнде. Грам-тискәре уропатогеннарга карата түбәндәге 13 антибиотикның тәэсире тикшерелде: ампициллин, амоксициллин, цефтазидим, цефатаксим, цефазолин, нитрофурантоин, налидикс кислотасы, гентамицин, амикацин, нитроксолин, доксициклин, ципрофлоксацин һәм азитромицин. Грам-уңай микроорганизмнарга карата ампициллин, амоксициллин, нитрофурантоин, доксициклин, ципрофлоксацин һәм азитромицин кебек антибиотикларның тәэсире билгеләнде. Алынган нәтиҗәләргә аңлатма бирү өчен МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» тәкъдимнәре кулланылды. Чыдам штаммнарның өлеше 20% тан арткан очракта,

әлеге төр штаммнарының бар популяциясе дә сайланган антибиотикка чыдам дип табылды. Хәзер һәрбер микроорганизмны аерым карап китик.

E. coli. Кулланылган антимикроб матдәләрдән *E. coli* штаммнарына карата иң югары тәэсирне амикацин (90,6%) һәм нитроксолин (90,1%) күрсәтте. Моннан тыш, әлеге штаммнар нитрофурантоин (82,1%) һәм III буын цефалоспориннар – цефтазидим (84,1%) һәм цефатаксимга (83,4%) карата сизгер иде. Штаммнарга иң аз тәэсир иткән антибиотиклар рәтенә амоксициллин, доксициклин һәм азитромицин (49,7%, 50,6% һәм 47,9%) керде, шулай ук бу бактерияләр фторхиналоннар төркеменә караган ципрофлоксацинга да чыдам булып чыкты (21,7%, 3 нче рәс.).

Алынган нәтиҗәләр, тулаем алганда, Россия Федерациясе буенча күрсәткечләрдән аерылып тора: әйтик, ДАРМИС мәгълүматларына караганда, Россиянең башка төбәкләрендә амикацин һәм нитрофурантоинга карата сизгер *E. coli* штаммнары ешрак очрый (98,2%). Шул ук вакытта ципрофлоксацинга чыдамлылык дәрәҗәсе нык аерылмый, һәм 20,1% ны тәшкил итә. Әлеге күренешне фторхиналоннарны сулыш юллары инфекцияләрен дәвалауда еш куллану белән аңлатып була [Козлов, Голуб, 2014].

K. pneumoniae. Әлеге төрнең штаммнары иң югары сизгерлекне амикацин (95,8%) һәм нитроксолин (90,5%) антибиотикларына карата күрсәтте, ә иң аз тәэсир иткән матдәләр рәтенә азитромицин (19,3%), нитрофурантоин (45,5%), амоксициллин (47%) һәм доксициклин (52,1%) керде. Моннан тыш, *K. pneumoniae* изолятлары арасында III буын цефалоспориннарга

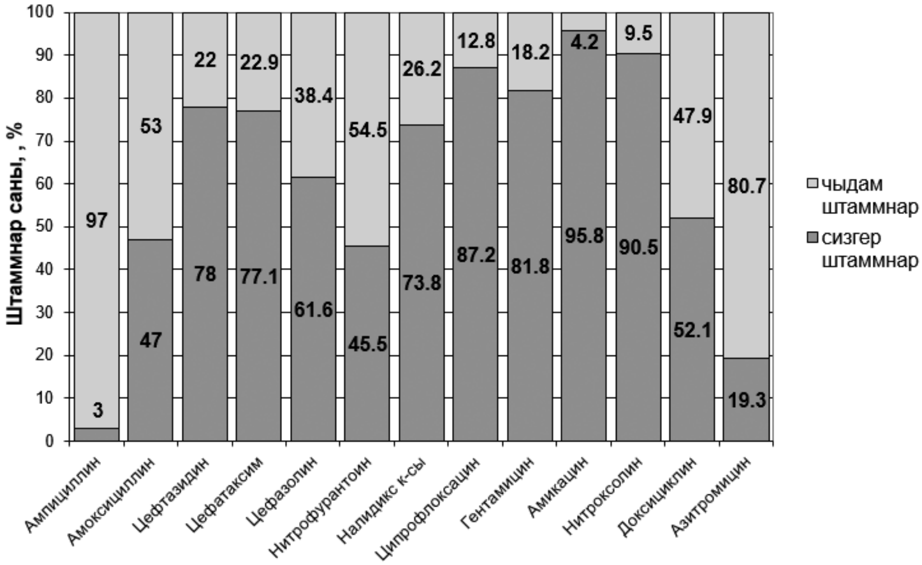


3 нче рәсем. *E. coli* штаммнарының төрле антибиотикларга сизгерлеге (штаммнар саны – 1176).

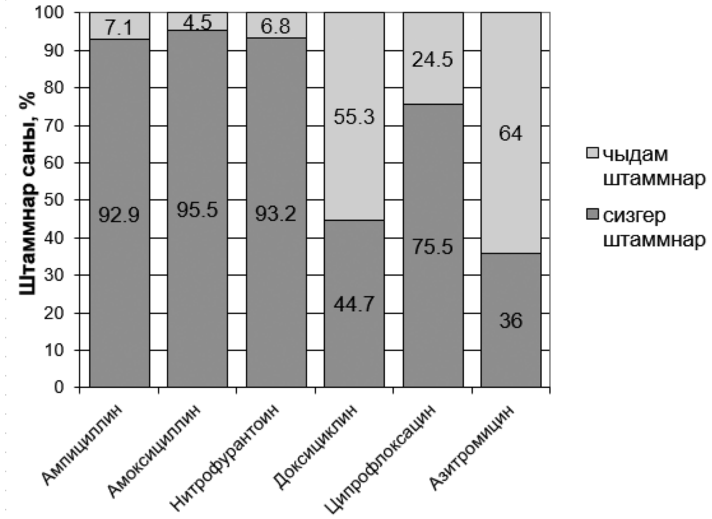
чыдам штаммнар да табылды: цефтазидим һәм цефатаксимга резистент штаммнарның өлеше 22% һәм 22,9% тәшкил итте (4 нче рәс.). Тикшерелгән амбулатор БЧСИ кузгатучы штаммнар, госпиталь штаммнары белән чагыштырганда, бар төр антибиотикларга карата да күпкә түбәнрәк резистентлык күрсәтте. Россия буенча, тулаем алганда, кайбер антибиотикларга чыдам штаммнарның өлеше бик югары булып чыкты, бу гентамицин (75,2%), амикацин (31,4%) һәм ципрофлоксацинга (38,1%) кагыла [Решедько с соавт., 2008]. Шунысы кызык: Казан шәһәрендә алдагы антибиотикларга чыдам *K. pneumoniae* штаммнарының өлеше бары 18,2%, 4,2% һәм 12,8%-ка гына житте.

E. faecalis. Өйрәнелгән *E. faecalis* штаммнарына карата иң югары активлыкны пеницилиннар рәтенә караган антибиотиклар күрсәтте: амоксициллинга карата штаммнарның 95,5%, ы, ә ампициллинга карата – 92,9% ы сизгер булып чыкты. Шул ук вакытта, штаммнарның 36% ы азитромицинга, ә 44,7% ы доксициклинга карата чыдамлылык күрсәтте (5 нче рәс.). Әлеге факт бу антибиотикларны *E. faecalis* кузгаткан инфекцияләр вакытында куллану файдасыз һәм мәгънәсез икәнлеге турында сөйли ала.

Шулай итеп, *E. coli* һәм *K. pneumoniae*га каршы иң көчле тәэсирне аминогликозидлар төркеменнән амикацин һәм хинолоннар төркеменнән нитроксолин антибиотиклары күрсәтте. Алынган нәтиҗәләрне фәнни әдәбият мәгълүматлары белән чагыштыргач, бездәге амикацинга чыдам *E. coli* штаммнарының өлеше чит илләргә караганда югары, әмма Россиянең башка төбәкләре белән чагыштырганда күпкә түбән икәнлеге ачыкланды.



4 нче рәсем. *K. pneumoniae* штаммнарының төрле антибиотикларга сизгерлеге (штаммнар саны – 336)



5 нче рәсем. *E. faecalis* штаммнарының төрле антибиотикларга сизгерлеге (штаммнар саны – 575)

*E. faecalis*ка килгәндә, әлеге бактерияләргә каршы иң тәэсирле антибиотик – бета-лактамнар сыйныфыннан амоксициллин һәм ампициллин, ә иң «көчсезе» – азитромицин һәм доксициклин булып чыкты. Нәтиҗәләр уропатогеннар арасында фторхинолоннарга карата чыдамлылык киң таралганлыгын да күрсәтте: 2012–2013 елларда Казан шәһәре территориясендә бүленгән изолятларның 20% ы әлеге антибиотикларга резистент булып чыкты. ДАРМИС мәгълүматлары буенча да 2010–2011 елларда Россия төбәкләрендә өйрәнелгән штаммнарның 10,9% ы фторхинолоннарга чыдам булганы ачыкланды. Әлеге факт хәзерге вакытта актив кулланылышта булган фторхинолоннарның якын киләчәктә кулланылыштан төшеп калачагы турында сөйли.

Шулай итеп, Казан шәһәре территориясендә өйрәнелгән амбулатор БЧСИ кузгатучы бактерияләренең төр составы да, резистентлык дәрәҗәсе дә Россия буенча алынган мәгълүматлардан аерыла. *E. faecalis* һәм *K. pneumoniae* төрләренең еш очравы (шулай ук резистентлык дәрәҗәсендәге аермалыклар) амбулатор инфекцияләрнең хроник формага күчкән һәм билгеле бер шартларда кискенләшкән госпиталь инфекцияләре икәне турында сөйли.

Билгеле бер авыруны кузгатучы агентлар төрле илләрдә генә түгел, бер ил эчендә дә аерылып торырга мөмкин, ә бу исә әлеге бактерияләр арасында резистентлык дәрәҗәсенең артуын һәм таралуын даими рәвештә күзәтеп барырга кирәклеге турында сөйли. Мондый тикшеренүләр, бер яктан, кулланышта булган һәм резерв төркемдәге антибиотикларга чыдамлылык арту темпын билгеләргә ярдәм итсә, икенче яктан, әлеге проблемага киң җәмәгатьчелекнең (микробиологлар, табиплар, авырулар) игътибарын җәлеп итәргә һәм дәвалауның яңа ысулларын табарга мөмкинлек бирәчәк.

Әдәбият

Ермоленко В.М., Филатова Н.Н., Малкоч А.В. Инфекция мочевых путей и ее лечение в возрастном аспекте // Лечащий врач. 2012. № 8. С. 8.

Исследование чувствительности возбудителей внебольничных неосложненных инфекций мочевыводящих путей – UTIAP // Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2013. Режим доступа: http://www.antibiotic.ru/iacmac/ru/rosnet/utiap.shtml.

Козлов Р.С., Голуб А.В. Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевых путей: как принять соломоново решение // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2014. Т. 16(1). С. 18–25.

Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2012. Т.14. С. 280–302.

Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций ОРИТ многопрофильных стационаров России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2008. Т. 10 (2). С. 96–112.

Рябкова Е.Л., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В. и др. Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherihia coli* в стационарах России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2009. Т. 11. С. 161–169.

Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Dis Mon. 2003. V. 49 (2). P. 53–70.

Hoban D., Bouchillon S., Stevens T., Johnson J., Hsiung A., Badal R., Dowzicky M. Tigecylcine in vitro activity in current European pathogens – T.E.S.T. Programm 2006 // Programs and abstracts of the 16th European Congress of Clinical Microbiology and infection diseases, Nice, France, 2006. P. 490.

Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project // J. Antimicrob. Chemother. 2003. T. 53. P. 69–76.

Kline K.A., Lewis A.L. Gram-positive uropathogens, polymicrobial urinary tract infection, and the emerging microbiota of the urinary tract // Microbiol Spectr. 2016. V. 4(2). P. 1–54.

Reinert R.R., Low D.E., Rossi F., etc. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia / Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tygecyclin // J. Antimicrob. Chemother. 2007. V. 60. P. 1018–1029.

Schappert S.M., Rechtsteiner E.A. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007 // Vital Health Stat. 2011. V. 13. P. 1–38.

Schito G.C., Naber K.G., Botto H., etc. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections // Int. J. Antimicrob. Agants. 2009. T. 35(5). P. 407–413.

Urinary system anatomy and function / Cincinnati Children's Hospital Medical Center. 2016. Access mode: https://www.cincinnatichildrens.org/health/u/urinary-system.

Urinary tract infection: How bacteria nestle in / Infection control today. 2016. Access mode: http://www.infectioncontroltoday.com/news/2016/03/urinary-tract-infection-how-bacteria-nestle-in.aspx.

Urinary tract infection in adults / National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012. Access mode: http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/urologic-disease/urinary-tract-infections-in-adults/Pages/facts.aspx.

Тикшеренү эше Казан (Идел буе) федераль университетенның дөньякүләм әйдәп баручы фәнни-белем бирү үзәкләре арасында көндәшлек сәләтен арттыруга юнәлтелгән Дәүләт программасы кысаларында тормышка ашырылды.

Мәкалә «2014–2020 елларга Татарстан Республикасы дәүләт телләрен һәм Татарстан Республикасында башка телләрне саклау, өйрәнү һәм үстерү» Дәүләт программасының 3.5.4. номерлы чарасын тормышка ашыру кысаларында нәшер ителә

***Миңнуллина Ләйлә Фәрваз кызы**,*
Казан федераль университеты аспиранты,
Фундаменталь медицина һәм биология институтының кече гыйльми хезмәткәре

***Шәйдуллина Эльвира Расил кызы**,*
Казан федераль университеты магистранты,
Фундаменталь медицина һәм биология институтының кече гыйльми хезмәткәре