

Джалилов Х.Н.¹, Царуева Т.В.¹, Омарова С.М.¹,
Саидов М.С.¹, Газиев Г.М.¹

УДК 616.65-002.036
DOI 10.25694/URMJ.2020.02.29

Антибиотикорезистентность штаммов *Escherichia coli*, выделенных от больных с рецидивирующим хроническим бактериальным простатитом

¹ ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" МЗ РФ, г. Махачкала

Dzhalilov Kh.N., Tsarueva T.V., Omarova S.M., Saidov M.S., Gaziev G.M.

Antibiotic resistance of *Escherichia coli* strains isolated from patients with recurrent chronic bacterial prostatitis

Резюме

В статье представлены данные изучения антибиотикорезистентности штаммов *Escherichia coli*, выделенных от 120 пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим бактериальным простатитом. Чувствительность к антибактериальным препаратам, рекомендованных Европейской ассоциацией урологов (EAU) определяли диско-диффузионным методом. Выявлен высокий уровень резистентности *Escherichia coli* к макролидам, аминогликозидам, цефалоспорином, а антибиотикорезистентность к фосфомицину и фторхинолонам нового поколения составляла 3,5 - 10,2% штаммов

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, простатит, кишечная палочка, антибиотикорезистентность

Summary

The article presents data on the study of antibiotic resistance of *Escherichia coli* strains isolated from 120 elderly and senile patients with chronic bacterial prostatitis. Sensitivity to antibacterial drugs recommended by the European Association of Urology (EAU) was determined by the disk diffusion method. A high level of resistance of *Escherichia coli* to macrolides, aminoglycosides, cephalosporins was revealed, and antibiotic resistance to new generation phosphomycin and fluoroquinolones was 3.5 - 10.2% of the strains

Key words: elderly and senile age, prostatitis, *E. coli*, antibiotic resistance

Введение

Хронический бактериальный простатит - одно из самых распространенных и трудноизлечимых заболеваний урогенитального тракта.

В настоящее время наблюдается рост числа хронической инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта, характеризующаяся вялым рецидивирующим течением и резистентной к антибактериальным препаратам. Наиболее частым проявлением инфекции нижних путей урогенитального тракта является простатит, который представляет собой серьезную медицинскую проблему. Простатит чаще всего обусловлен грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae*.

В эпоху растущей резистентности микробиоты урогенитального тракта к противомикробным препаратам и селекции штаммов, продуцирующих (3-лактамазы широкого спектра (БЛШС), необходимо знать точно спектр возбудителей и их резистентность к антибиотикам в своем регионе [1]

Установлена положительная корреляция между продукцией БЛШС и резистентностью к левофлоксацину [2]

Хронический простатит - это заболевание, склонное к рецидивам [3].

Этиологическим фактором простатита является инфекционный агент [4].

В связи с тем, что параметры бактериологических исследований при инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта чрезвычайно изменчивы, необходимо использовать результаты изучения спектра микробиоты и ее антибиотикорезистентности не старше двух лет [4].

Цель. Основной целью настоящего исследования является определение спектра микробиоты урогенитального тракта и их чувствительность к современным антибактериальным препаратам у пациентов пожилого и старческого возраста с рецидивирующим хроническим бактериальным простатитом.

Материалы и методы

Бактериологическое исследование 3-ей порции мочи и секрета простаты проведено у 102 пациентов пожилого и старческого возраста с рецидивирующим хроническим бактериальным простатитом. Возраст больных 60 лет и старше (средний возраст $67,5 \pm 3,2$ лет). Пациенты находились на амбулаторном учете и в полустационаре Гериатрического центра (г. Махачкала, РД). Материал для исследования собирали в стерильные одноразовые контейнеры и доставляли в бактериологическую лабораторию не позднее двух часов с момента сбора образцов.

Проведен анализ результатов микробиологического исследования 985 образцов биологического материала (3-я порция мочи - 641 и секрет простаты - 344 образцов) на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" МЗ РФ. Образцы получены от пациентов гериатрического профиля с хроническим бактериальным простатитом. При проведении исследования биоматериала были использованы классические микробиологические методы в соответствующих стандартах, действующими в микробиологических лабораториях и разработанными на основе существующей нормативно-методической документации.

Для посева биоматериала применили набор дифференциально-диагностических, селективных сред. Для ускоренной диагностики возбудителей семейства Enterobacteriaceae были использованы отечественные хромогенные питательные среды и микротест-системы.

Определение чувствительности штаммов к антибактериальным препаратам проводили согласно клиническим рекомендациям "Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам" Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ, версия - 2015 - 02). Продукцию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС, ESBL) детектировали с помощью метода "двойных дисков" согласно методическим указаниям МУК4.2.1890-04. Гемолитическую активность выделенных культур оценивали на 5%-ном кровяном агаре по диаметру зоны гемолиза вокруг колонии в мм.

Биопленкообразование изучали согласно G.A. O Tolle et al [5].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и STATISTICA 10. Для выявления статистических различий двух независимых выборок использовали критерий Х², критерий Х² с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании штаммы *E. coli* изолировали из 3-ей порции мочи и секрета предстательной железы пациентов, состоявших на лечении в условиях поликлиники и стационара. Показатели бактериурии у пациентов гериатрического возраста составляли в среднем 105 КОЕ/мл и выявлены в 88,0% случаев (таблица 1).

Частота степени бактериурии различна в зависи-

мости от вида микроба - максимальный уровень бактериурии ($10^6 - 10^9$) обнаружен у энтеробактерий. В настоящем исследовании моноинфекция не выявлена ни в одном клиническом наблюдении. В структуре микстинфекций преобладали 4, 5 и более компонентные ассоциации микроорганизмов (таблица 2).

Из результатов, представленных в таблице 2 видно, что в структуре микстинфекций преобладали 3-х и 4-х компонентная микстинфекция (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Candida* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma urealyticum*). Отмечалась явная корреляция степени бактериурии с 5 и более компонентной микстинфекций ($p < 0,01$).

E. coli в составе ассоциаций выделялись в 59,6% случаев, тогда как у пациентов дома престарелых - в 75,3%, ($p < 0,01$). Доля ассоциантов с микробным числом $> 10^5$ КОЕ/мл была достоверно выше в смешанной культуре с нозокомиальными (стационарными) штаммами ПРЭС, чем с поликлиническими (63,4 против 41,3; $p < 0,05$).

Анализ таксономических групп ассоциаций выявил, что разнообразие спектра микробиоты и их выявляемость существенно различались в двух исследуемых группах (поликлиника и стационар). *Escherichia coli* доминировал в ассоциациях как с поликлиническими, так и стационарными (нозокомиальными) УРЕС (52,3% и 55,7% соответственно).

Распределение УРЕС по степени биопленкообразования выявило, что поликлинические штаммы *E. coli* формируют биопленку реже (76,3%), чем стационарные (82,5%).

Чувствительность выделенных штаммов *E. coli* и других представителей семейства Enterobacteriaceae к антибактериальным препаратам, рекомендованным ЕАУ (Европейская ассоциация урологов) была различная, что представлено в таблице 3.

Результаты антибиотикограммы свидетельствуют о том, что резистентность микробиоты, выделенной из мочи (3-я порция) пациентов гериатрического возраста, сравнительно по отношению к антибактериальным препаратам, рекомендованных ЕАУ, низкая.

Как видно из данных, представленных в таблице 4, большинство штаммов *E. coli* проявляли резистентность к 14 из 20 тестируемых антибиотиков, сохраняя чувствительность к фосфомицину и фторхинолонам.

Независимо от источника выделения штаммы уропатогенов *E. coli* в большинстве случаев были устойчивы к ампициллину (60,1%).

Следует отметить, что в отношении всех УРЕС наибольшей антибактериальной активностью обладали фторхинолоны: доля чувствительных штаммов составила 90,9% (офлоксацин), 88,6% (ципрофлоксацин) и 92,4% (левофлоксацин). Зарегистрирован высокий уровень резистентности к ингибиторзащищенному пенициллину - амоксициллину/клавуланату (31,1%), цефотаксиму (37,3%). Продукция БЛРС была выявлена у 57 (36,7%) культур *E. coli*, при этом статистически значимо их доля различалась у поликлинических штаммов.

Таблица 1 Частота различных степеней бактериурии в зависимости от вида уропатогена

Вид уропатогена	<10 ³	10 ⁴	10 ⁵	>10 ⁶
<i>Escherichia coli</i>	37	9,2	9,2	45,6
<i>Klebsiella spp.</i>	25	25	25	25
<i>Proteus mirabilis</i>	25	-	-	75
<i>Pseudomonas spp.</i>	75	-	-	25
<i>Serratia marcescens</i>	25	25	25	25
<i>Candida albicans</i>	100	-	-	-
<i>Enterococcus spp.</i>	25	-	-	75
<i>Staphylococcus spp.</i>	82,6	-	17,9	-

Таблица 2. Микробные ассоциации и частота различной степени бактериурии у пациентов пожилого возраста и старше с рецидивирующей инфекционно-воспалительной патологией урогенитального тракта (в %)

Микстинфекция	Процент встречаемости ассоциации	<10 ³	10 ⁴	10 ⁵	≥10 ⁶
2-х компонентные	6,8	16,3	6,7	16,5	15,7
3-х компонентные	46,3	21,2	5,4	29,2	24,1
4-х компонентные	43,5	11,4	18,1	71,5	59,3
5 и более компонентная	20,6	20,6	26,8	65,7	61,2

Таблица 3. Антибиотикорезистентность к штаммам *E.coli*, выделенных из микробиоты мочи (3-я порция) пациентов пожилого возраста и старше (в %)

Фосфомицин	8,3
Левифлоксацин	6,1
Ципрофлоксацин	7,5
Меропенем	19,4
Гентамицин	24,5
Рифамицин	22,5
Цефтазидим	43,5
Цефтриаксон	28,0
Цефотаксим	26,2
Цефазолин	41,7
Амикацин	15,9
Ампициллин	51,6
Карбенициллин	24,3
Пиперациллин	26,7
Имипенем	35,8
Оксацелин	45,3

Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам штаммов E.coli, выделенных от пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим бактериальным простатитом

№ п/п	Антибактериальные препараты	уровень чувствительности			всего штаммов
		S	R	SR	
1.	Бензилпенициллин	2	14	3	19
2.	Ампициллин	3	9	7	19
3.	Карбенициллин	1	15	3	19
4.	Оксациллин	2	15	2	19
5.	Оксандомицин	2	13	4	19
6.	Амоксициллин	4	9	6	19
7.	Гентамицин	7	10	2	19
8.	Неомицин	1	14	4	19
9.	Клотримазол	3	15	1	19
10.	Цефалексин	7	12	1	19
11.	Цефотаксим	2	14	3	19
12.	Цефтазидим	1	16	3	19
13.	Цефепим	5	12	2	19
14.	Эритромицин	4	13	2	19
15.	Рифампицин	6	12	1	19
16.	Фузидин	6	11	2	19
17.	Цифрофлоксацин	12	4	3	19
18.	Ванкомицин	10	6	3	19
19.	Офлоксацин	11	5	3	19
20.	Левифлоксацин	14	3	2	19

Примечание: S-чувствительные, R-резистентные, SR-промежуточные

Таким образом, ведущая этиологическая значимость штаммов E.coli в развитии инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта обусловлена их доминированием среди факультативно-анаэробной микрофлоры семейства Enterobacteriaceae.

Гемолитическая активность E.coli определяется продукцией четырех типов гемолизинов, но наиболее важным секреторным фактором вирулентности UPEC является липопротейн, называемый α-гемолизином (HlyA). Его цитотоксический эффект обусловлен формированием пор в клетках уроэпителия, что ведет к их лизису и способствует бактериальной инвазии через эпителиальный барьер [6].

Заключение

Наиболее распространенными этиологическими причинами хронического бактериального простатита

являются грамотрицательные бактерии - представители семейства Enterobacteriaceae и Pseudomonadaceae. Наиболее часто это штаммы Escherichia coli, которые обнаруживаются в 65-80% случаев [7]. В настоящее время в России Escherichia coli сохраняет свою роль как основного возбудителя инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта [8]. ■

Джалилов Хаджимурад Нурмагомедович - уролог, Муниципальный гериатрический центр, Махачкала, Царуева Тамара Велиевна - к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии, Омарова Салидат Магомедовна - д.м.н., зав. кафедрой микробиологии, доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО ДГМУ МЗ РФ, Махачкала, Саидов Магомед Саидович - к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии, Газиев Гази Магомедович – к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии

Литература:

1. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Профилактика рецидивов хронического бактериального простатита. Урология. 2014; 4: 60-63.
2. Lai B., Zheng B., Li Y., Zhu S., Tong Z. In vitro susceptibility of Escherichia coli strains isolated from urine samples obtained in mainland China to fosfomycin trometamol and other antibiotics a 9-year surveillance study (200-2012). BMC Infect Dis. 2014; 6(14): 66.
3. Wagenlehner F.M., Vahlensieck W., Bauer H.W. et al. Prevention of recurrent urinary tract infections. Minerva Urol. Nefrol 2013; 65(1): 9-20.
4. Naber K.G. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. Eur, Urol, 2003; 43(2): 23-26.
5. O'Tolle G.A., Kotler R. Flagellar and twitching motility

- are necessary for Pseudomonas aeruginosa biofilm development. Mol. Microbiol. 1998; 30: 295-304. DOI: 10.1046/j.1365- 2958. 1998. 01062x.
6. Wiles T.J., Kulesus R.R., Mulvey M.A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic Escherichia coli Exp Mol Pathol. 2008, 5: 1-19. DOI: 10.1016/j.yexmp.2008.03.07.
7. Попов С.В, Мазо Е.Б Этиотропная терапия хронического бактериального простатита. Кафедра урологии (зав-член-корр. РАМН, проф. Е.Б.Мазо) ГОУ ВПО РГМУ Росздрав. Урология. 2008;3:36-4.
8. Рафаэльский В.В., Страчунский Л.С., Бабкин П А и др. Резистентность возбудителей неосложнённых инфекций мочевых путей в России. Рус. мед журн. 2006; 14(4): 341- 343.