

УДК: 616.61-006

МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРОФЛОРЫ МОЧИ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Рыкова Лада Викторовна¹, Панкратова Ирина Борисовна², Плотникова Надежда Михайловна², Санникова Наталья Евгеньевна¹

¹ Кафедра факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 9»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам представляет собой серьезную угрозу для общественного здоровья. Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) занимают одно из ведущих мест среди нефрологических заболеваний, особенно в детском возрасте. **Цель исследования -** оценить распространенность и устойчивость к антибактериальным препаратам наиболее часто встречающихся штаммов микроорганизмов, выделенных из мочи пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, находящихся в условиях стационара ГАУЗ СО ДГКБ №9. **Материал и методы.** Ретроспективно изучены 100 историй болезни детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет с ИМВП, среди которых у 65 пациентов по результатам посева мочи общее микробное число составляло более $10^4\text{--}10^5$. Проведены идентификация микроорганизмов и тестирование чувствительности к антибиотикам.

Результаты. В ходе исследования выявлены следующие возбудители: *Escherichia coli* (58,6%), *Enterococcus faecalis* (21,4%), *Klebsiella pneumoniae* (10,3%), другие (9,7%). Согласно результатам нашего анализа, в посевах мочи выделены продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) штаммы *Escherichia coli* (6,2 %) и *Enterococcus faecium* (2,0 %). В сравнении с данными многоцентрового национального исследования, проведенного исследовательской группой «ДАРМИС-2023», наши результаты достоверно отличаются от данных исследования, что свидетельствует о тенденции роста БЛРС. **Выводы.** Высокая частота продуктивных БЛРС, зарегистрированная в «ДАРМИС-2023», может указывать на возрастающую антибиотикорезистентность и на необходимость постоянного мониторинга. Педиатры и нефрологи должны обратить внимание на показания для назначения антибактериальной терапии и профилактику рецидивов ИМВП.

Ключевые слова: дети, посев мочи, антибактериальная резистентность, инфекции мочевыводящих путей, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*.

MONITORING ANTIBIOTIC RESISTANCE OF URINE MICROFLORA IN CHILDREN WITH URINARY TRACT INFECTIONS

Rykova Lada Viktorovna¹, Pankratova Irina Borisovna², Plotnikova Nadezhda Mikhailovna², Sannikova Natalya Evgenievna¹

¹Department of Faculty Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases
Ural State Medical University

²Children's City Clinical Hospital № 9
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Antibiotic resistance of microorganisms is a serious threat to public health. Urinary tract infections (UTIs) are one of the leading nephrological diseases, especially in childhood. **The aim of the study** was to assess the prevalence and resistance to antibacterial drugs of the most common strains of microorganisms isolated from the urine of patients with urinary tract infections in Children's City Clinical Hospital No. 9. **Material and methods.** A retrospective study of 100 case histories of children aged 1 month to 18 years with UTIs was performed, among which 65 patients had a total microbial count of more than 10^4 according to urine culture results. Microorganisms were identified and antibiotic susceptibility testing was performed. **Results.** The following pathogens were identified during the study: *Escherichia coli* (58.6%), *Enterococcus faecalis* (21.4%), *Klebsiella pneumoniae* (10.3%), and others (9.7%). According to our analysis, ESBL (extended-spectrum beta-lactamase producers) strains of *Escherichia coli* (6.2%) and *Enterococcus faecium* (2.0%) were isolated from urine cultures. Compared with the data of a multicenter national study conducted by the DARMIS-2023 research group, our results differ significantly from the study data, indicating an upward trend in ESBL. **Conclusions.** The high frequency of productive ESBL recorded in «DARMIS-2023№ may indicate increasing antibiotic resistance, which necessitates ongoing monitoring. Pediatricians and nephrologists should pay attention to the indications for prescribing antibacterial therapy and preventing recurrent UTIs.

Keywords: children, urine culture, antibacterial resistance, urinary tract infections, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*.

ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам является одной из наиболее серьезных угроз для общественного здравоохранения на глобальном уровне. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подчеркивает, что антибактериальная резистентность приводит к увеличению частоты инфекционных заболеваний, повышению смертности, длительности госпитализаций и затрат на лечение. Согласно отчету ВОЗ, в 2024 году по всему миру от инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам патогенами, умерло около 1,5 миллионов человек [1]. В контексте инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) устойчивость к антибиотикам становится особенно тревожной. Во всем мире инфекции мочевыводящих путей занимают одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний, поражая в основном женщин и детей. В частности, *Escherichia coli*, наиболее распространенный возбудитель ИМВП, демонстрирует растущую устойчивость к многим антибиотикам, включая пенициллины и цефалоспорины. По данным исследования, проведенного в 2021 году, более 50% изолятов *E. coli*, полученных из мочи, оказались устойчивыми к традиционным антибиотикам [2]. Одной из причин данной проблемы является чрезмерное и неправильное использование антибактериальных препаратов. Часто врачи назначают антибиотики "на всякий случай", а пациенты не завершают курс лечения, что способствует развитию устойчивости. В отчете "National Antimicrobial Resistance Monitoring System" сообщается, что уровень устойчивости *E. coli* к фторхинолонам в некоторых регионах достиг 30% [3]. Это значение является тревожным сигналом для клинической практики и подчеркивает необходимость пересмотра подходов к лечению ИМВП. Проблема антибактериальной резистентности также усугубляется несвоевременным назначением антибактериальных препаратов (до проведения посевов), нарушением длительности курса антибиотиков, отсутствием последующей профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, несоответствием назначенной антибактериальной терапии и чувствительности микроорганизмов к препаратам. Таким образом, актуальность проблемы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам ясна и требует активных действий на уровне клинической практики, разработки новых стратегий лечения и усиления профилактической работы.

Цель исследования – оценить распространность и устойчивость к антибактериальным препаратам наиболее часто встречающихся штаммов микроорганизмов, выделенных из мочи пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, в условиях стационара ГАУЗ СО ДГКБ №9.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами ретроспективно проанализировано 100 историй болезни детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, обратившихся в ГАУЗ СО ДГБ №9 с симптомами инфекций мочевыводящих путей и, сдавших образец мочи для микробиологического анализа в 2023-2024 г. Критериями включения в исследование служили: результаты посевов мочи с титром бактерий более 10^4 - 10^5 , находившиеся на стационарном лечении в нефрологическом отделении ГАУЗ СО ДГКБ №9, количество включенных изолятов составило 65. Нами изучены данные стандартизованных посевов, которые выполнялись петлей 10 мкл на питательный агар с последующей инкубацией при 37°C в течение 18-24 часов. В микробиологической лаборатории идентификация микроорганизмов проводилась с использованием биохимических тестов (диагностические среды) и/или масс-спектрометрии (MALDI-TOF), для тестирования чувствительности к антибиотикам использовался метод дискодиффузии и/или метода минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Статистическая обработка проводилась путем расчета двухвыборочного критерия Стьюдента для независимых выборок с помощью программы jamovi 2.3.28.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 100 изученных историй с результатами посевов мочи пациентов количество положительных посевов с выделенными культурами микроорганизмов составило 65 (65%).

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ИМВП у детей, антибактериальная терапия является основным методом лечения ИМП. [4] Эффективность антимикробного лечения напрямую зависит от чувствительности, к применяемым препаратам, микроорганизмов в очаге воспаления. Наиболее частыми возбудителями ИМП были *Escherichia coli* (58,6%), *Enterococcus faecalis* (21,4%), *Klebsiella pneumoniae* (10,3%), *Streptococcus agalactiae* (6,4%). Наиболее редкими возбудителями оказались *Enterococcus faecium* (3%) и *Proteus mirabilis* (1,5%). Таким образом, среди микроорганизмов, вызывающих ИМВП, преимущественно встречаются представители семейств *Enterococcaceae* и *Enterobacteriaceae*. У 2 пациентов с постоянными катетерами в мочевыделительных путях (1,3%) обнаружены полирезистентные штаммы микроорганизмов (*E.coli*, *K.pneumoniae*). Последние годы прослеживается увеличение частоты штаммов различных микроорганизмов, устойчивых к определенным исследуемым группам антибактериальных препаратов. За последние 5 лет (2019-2024) штаммы, вырабатывающие БЛРС или Extended-Spectrum- β Lactamases (ESBL) стали все чаще встречаться у *Escherichia coli* и среди *Klebsiella pneumoniae*. По данным исследования «ДАРМИС-2023г», частота продукции БРЛС среди штаммов *Escherichia coli* составила в 2011 и 2018 гг. соответственно 2,3% и 19,5%, однако с ростом БЛРС с 23,5% в 2018 г. до 33,3% в 2023 г. Согласно результатам нашего анализа, в посевах выделены БЛРС штаммы *Escherichia coli* (6,15%) и *Enterococcus faecium* (2%).

У пациентов с ИМВП, при изучении выделенных штаммов *Enterococcus faecalis*, прослеживается преобладание резистентности к ампициллину (72%), амоксициллину+claveulanовой кислоте (42%), цефтриаксону (15%), ко-тримоксазолу (28%). Причем 100% выделенных штаммов *E. faecalis* чувствительны к нитрофурантоину, ванкомицину, амикацину и меропенему. Проводя анализ чувствительности *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам, выявлен высокий уровень резистентности микроорганизма к ампициллину – 85%, к амоксициллину/claveulanовой кислоте – 25%, амикацину – 5%, цефалоспоринам – 10%. Кроме того, отмечается повышенная устойчивость к ко-тримоксазолу (бисептолу) – 35%. Тем не менее 95% изолятов сохраняют чувствительность к нитрофурантоину. Анализируя чувствительность *Klebsiella pneumoniae* к антибактериальным препаратам, обнаружено, что 50% штаммов *K.pneumoniae* устойчивы к ампициллину. У пациентов, с выделенным *Proteus mirabilis*, найдена 100% резистентность возбудителя к пенициллинам (в т.ч. с ингибиторами бета-лактамаз), цефтазидиму и ко-тримоксазолу. Такие возбудители, как *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в посевах не обнаружены.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования наиболее частыми возбудителями ИМВП в 2023-2024 году явились представители семейств *Enterococcaceae* и *Enterobacteriaceae*. В отношении *Enterococcus faecalis* (выявлена в 21,4% посевов) наибольшую активность продемонстрировали препараты: нитрофурантоин (99%), амикацин (100%), ванкомицин (100%); максимальная чувствительность *Escherichia coli* (выявлена в 58,6% случаев) определена: к ципрофлоксацину (97%), нитрофурантоину (95%), амоксициллину/claveulanовой кислоте (75%). В отношении *Klebsiella pneumoniae* (выявлена у 10,3% пациентов) лучшую активность демонстрируют препараты: амикацин (95%), цефтриаксон (91,3%), амоксициллин/claveulanовая кислота (87,5%). Частота встречаемости *Proteus mirabilis* составила 1,5%. Данный микроорганизм чувствителен к меропенему (100%), амикацину (100%), цефтриаксону (100%).

Полученные нами результаты сопоставили с данными национального мониторинга антибиотикорезистентности «ДАРМИС 2023», который охватывает более широкий спектр характеристик микробной устойчивости и чувствительности. Основное внимание уделили частоте выделения патогенов, уровню антибиотикорезистентности, а также выявленным штаммам, особенно производителям бета-лактамаз с расширенным спектром действия (БЛРС). Общее количество исследованных случаев составило 100, из которых 65 (65%)

соответствовали критериям включения. Наиболее частыми возбудителями инфекций в нашей выборке стали: *Escherichia coli*: 58,6% (38 случаев), *Enterococcus faecalis*: 21,4% (14 случаев), *Klebsiella pneumoniae*: 10,3% (7 случаев), *Streptococcus agalactiae*: 6,4% (4 случая), *Enterococcus faecium*: 3% (2 случая) *Proteus mirabilis*: 1,5% (1 случай), в том числе БЛРС (*E.coli*) 6,15% (4 из 65). Многоцентровое исследование «ДАРМИС-2023» охватило 183 изолята (дети и подростки до 18 лет), среди которых зафиксирован рост БЛРС (*E. coli*) до 33,3%. [5] Результат расчета Т-критерия показал, что разница в пропорциях продуктивных БЛРС между нашими данными (6,15%) и результатами исследования «ДАРМИС-2023» (33,5%) является статистически значимой ($p < 0,05$), что подчеркивает необходимость дальнейшего мониторинга для понимания причин высокой продуктивности БЛРС в исследуемых группах.

ВЫВОДЫ

Частота продуктивных БЛРС, зарегистрированная нами, может указывать на растущую проблему антибиотикорезистентности при ИМВП среди детей и подростков. Последнее приводит к торpidности течения инфекций, вызванных данными бактериями и увеличению затрат на лечение. С целью замедления темпа роста резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, необходим постоянный контроль спектра штаммов в каждом отдельном стационаре и на этапе амбулаторного наблюдения. Таким образом, постоянный мониторинг за чувствительностью патогенов к антибиотикам позволит преодолеть рост инфекций мочевых путей, вызванных устойчивыми штаммами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Martínez, J. L. Antibiotic resistance: understanding and responding to an emerging public health threat. // American Journal of Public Health. - 2021. - Vol. 37, № 2. – P. 24–26.
3. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients and populations. / C. Costelloe, C. Metcalfe, A. Lovering [et al.] // BMJ. - 2010. №18. – P. c2096
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Инфекция мочевыводящих путей у детей» – 2021. – 33 с. – URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/prokty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%98%D0%9C%D0%92%D0%9F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0_31.05.2021.pdf (дата обращения 20.02.2025). – Текст: электронный.
5. Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023» / Р.С. Козлов, И.С. Палагин, Н.В. Иванчик [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, №3. – С. 328-337.

Сведения об авторах

Л.В.Рыкова* – ординатор

И.Б. Панкратова – кандидат медицинских наук

Н.М. Плотникова – врач-нефролог

Н.Е. Санникова - доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

L.V. Rykova* – Postgraduate student

I.B. Pankratova – Candidate of Sciences (Medicine)

N.M. Plotnikova – Nephrologist

N.Y. Sannikova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ladap.14@yandex.ru

УДК: 616.24

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРОЙНОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКОМ ВАРИАНТЕ C.1526G>T (p.G509V)/ c.3107C>A (T1036N)

Тельминова Анна Владимировна¹, Чеклецова Дарья Геннадьевна¹, Шелепова Мария Сергеевна¹, Васенёва Юлия Олеговна^{1,2}

¹Кафедра госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России