

УДК 616.155

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.5 EDN: ENMREQ

СОВРЕМЕННЫЕ ТRENДЫ СТРУКТУРЫ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ И ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ

© Степанькова Е.А., Сухорукова А.О.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Изучить этиологическую структуру и антимикробную чувствительность возбудителей инфекций мочевых путей у беременных.

Методика. В рамках собственного проспективного исследования была определена структура возбудителей ИМП у беременных в г. Смоленске и проанализирована их антимикробная чувствительность 155 изолятов, выделенных от пациенток с различными формами ИМП. Для анализа данных использовалась онлайн платформа для анализа и обмена данными антибиотикорезистентности AMRcloud.

Результаты. Основными возбудителями инфекций мочевых путей у беременных были микроорганизмы порядка Enterobacterales (94,6%), в том числе *E. coli* была возбудителем у 46,4% беременных. Максимальную микробиологическую активность против *E. coli* продемонстрировали фосфомицин (100,0%), нитрофурантоин (100,0%) и цефалоспорины II-IV поколений, что согласуется с данными других эпидемиологических исследований. Отмечается низкий уровень чувствительности изолятов кишечной палочки к амоксициллину/клавуланату (86,6%), триметоприму/сульфаметоксазолу (78,9%) и ципрофлоксацину (84,6%).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что основными возбудителями ИМП у беременных являются энтеробактерии, а наиболее частый уropатоген – кишечная палочка. Препаратами для стартовой эмпирической терапии ИМП у беременных могут быть фосфомицин, нитрофурантоин и цефалоспорины III-IV поколений. Данные собственного проспективного исследования в целом не отличались от результатов общероссийских эпидемиологических исследований.

Ключевые слова: беременность, инфекции мочевых путей, уropатогены, антибактериальные препараты, антимикробная резистентность.

MODERN TRENDS IN THE STRUCTURE OF UTI PATHOGENS IN PREGNANCY AND THEIR ANTIBIOTIC RESISTANCE

Stepankova E.A., Suhorukova A.O.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study the etiological structure and antimicrobial susceptibility of pathogens of urinary tract infection in pregnancy.

Methods. Within the framework of our own prospective study, we determined the structure of UTI pathogens in pregnant women and analysed their antimicrobial susceptibility of 155 isolates isolated from pregnant women with various forms of UTI. The online antibiotic resistance data analysis and sharing platform AMRcloud was used to analyse the data.

Results. The main causative agents of urinary tract infections in pregnant women were microorganisms of the order Enterobacterales (94.6%), including *E. coli* was the causative agent in 46.4% of pregnant women. Maximum microbiological activity against *E. coli* was demonstrated by fosfomycin (100.0%), nitrofurantoin (100.0%) and cephalosporins of II-IV generations, which is consistent with the data of other epidemiological studies. There was a low level of sensitivity of *E. coli* isolates to amoxicillin/clavulanate (86.6%), trimethoprim/sulfamethoxazole (78.9%) and ciprofloxacin (84.6%).

Conclusion. The results of the study suggest that the main causative agents of UTIs in pregnant women are Enterobacteriaceae and the most frequent uropathogen is *Escherichia coli*. Fosfomycin, nitrofurantoin and III-IV generation cephalosporins may be the starting empirical therapy for UTIs in pregnant women. The data of our own prospective study generally did not differ from the results of nationwide epidemiological studies.

Keywords: pregnancy, urinary tract infection, uropathogens, antibiotic, antimicrobial resistance.

Введение

Инфекции мочевых путей (ИМП) во время беременности являются актуальной проблемой, так как могут оказывать негативное влияние на течение беременности и состояние плода [1, 2]. Учитывая высокую вероятность развития осложнений, ИМП у беременных требуют проведения незамедлительной антибиотикотерапии [5]. Адекватный антимикробный препарат должен быть не только безопасен для матери и плода, но и иметь достаточный спектр микробиологической активности и низкий уровень антимикробной резистентности. Так, например, в России уровень резистентности к традиционно используемым врачами ингибиторозащищенным аминопенициллинам достигает 45% [3]. В связи с этим врачу – акушеру-гинекологу важно знать актуальную структуру возбудителей инфекций мочевых путей и знать современное состояние их антибактериальной чувствительности.

Цель – изучить этиологическую структуру и антимикробную чувствительность возбудителей инфекций мочевых путей у беременных.

Методика

Данное исследование «МИРАБ» является проспективным эпидемиологическим исследованием, в которое были включены 150 беременных женщин с бессимптомной бактериурией и клиническими и/или лабораторными признаками инфекций мочевых путей. Беременные находились на учете по беременности или лечению в различных структурных акушерско-гинекологических подразделениях г. Смоленска (женская консультация, отделения патологии беременности). Всем им было проведено бактериологическое исследование средней порции мочи согласно протоколу преаналитического этапа бактериологического исследования мочи. Идентификация возбудителей и определение антимикробной чувствительности проводилось на базе различных микробиологических лабораторий структурных подразделений. Получив окончательные результаты посевов мочи, мы использовали онлайн-платформу AMRcloud для аналитической обработки данных об устойчивости к антимикробным препаратам [6]. Было проведено сравнение собственных данных по антимикробной чувствительности *E. coli* с данными крупных многоцентровых Российских исследований, направленных на изучение возбудителей инфекций мочевых путей (АРИМБ (2003 г.), ДАРМИС (2010 г.) и ДАРМИС-2018) [7, 8, 10]. Статистическая обработка результатов и их графическое представление проводились в программе Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего от 150 беременных женщин с бессимптомной бактериурией (64,6%) и лабораторными и/или клиническими признаками инфекций мочевых (35,4%) путей было выделено 155 бактериальных изолятов, 142 из которых были представители порядка Enterobacterales. Их соотношение было распределено следующим образом: *E. coli* – 46,48%, *E. faecalis* – 36,62%, *K. pneumoniae* – 9,16%, *P. mirabilis* – 3,52%, *S. agalactiae* – 2,11%, *E. cloacae* – 2,11% (рис. 1).

Проводилось определение чувствительности выделенных 142 изолятов порядка Enterobacterales, к антимикробным препаратам. Панель тестируемых антибиотиков выглядела следующим образом: амикацин (n=32), амоксициллин/клавуланат (n=82), ампициллин (n=53), гентамицин (n=83), нитрофурантоин (n=39), триметоприм/сульфаметоксазол (n=23), фосфомицин (n=128), цефепим (n=35), цефтазидим (n=37), цефуроксим (n=50), ципрофлоксацин (n=89), эртапенем (n=26).

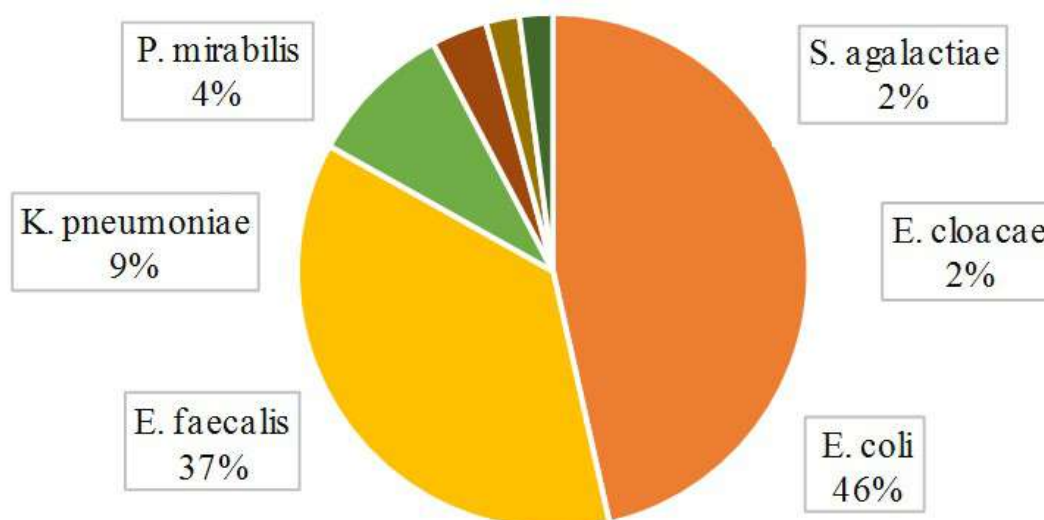


Рис. 1. Структура бактериальных изолятов, выделенных от беременных с различными формами инфекций мочевых путей, %

Согласно полученным данным представители порядка Enterobacterales к амикацину были чувствительны в стандартном режиме дозирования в 93,7%/32, к амоксицилину/клавуланату в 80,4%/82, к ампицилину в 94,3%/53, к гентамицину в 96,3%/83, к нитрофурантоину в 100,0%/39, к триметоприму/сульфаметоксазолу в 82,6%/23, к фосфомицину в 99,2%/128, к цефепиму в 88,5%/35, к цефтриаксону в 92,1%/51, к цефтазидиму в 86,4%/37, к цефуроксиму в 94,0%/50, к ципрофлоксацину в 84,2%/89, к эртапенему в 100%/26 были чувствительны в стандартном режиме дозирования соответственно.

Относительно высокий уровень устойчивости штаммов энтеробактерий наблюдался к триметоприму/сульфаметоксазолу – 17,3%; к амоксицилину/клавуланату – 12,2% были резистентные, а 7,3% – чувствительны при увеличенной экспозиции; к ципрофлоксацину 13,4% изолятов были не чувствительны, а 2,25% были чувствительны при увеличенной экспозиции. В нашем исследовании мы наблюдали относительно низкий уровень резистентности к цефалоспорином: к цефепиму – 5,7%, к цефтазидиму – 5,4%. При этом изоляты порядка Enterobacterales были чувствительны при увеличенной экспозиции к цефуроксиму в 6,0%, к цефепиму в 5,7%, к цефтазидиму в 8,1%. К гентамицину 3,61% изолятов были резистентные (рис. 2).

В связи с тем, что традиционно основным уропатогеном явилась кишечная палочка, которая встречалась почти у половины всех беременных (66; 46,48%), а другие микроорганизмы встречались реже, мы детально проанализировали ее антимикробную резистентность, как основного патогена, а также сравнили ее с данными других исследований.

Согласно полученным данным *E. coli* к амоксицилину/клавуланату была чувствительна в стандартном режиме дозирования в 86,6%/25, к гентамицину в 96,7%/61, к нитрофурантоину в 100,0%/28, к триметоприму/сульфаметоксазолу в 78,9%/19, к фосфомицину в 100%/65, к цефепиму в 92,3%/26, к цефтазидиму в 93,1%/29, к цефуроксиму в 94,7%/38, к ципрофлоксацину в 84,6%/65, к эртапенему в 100%/19 была чувствительна в стандартном режиме дозирования соответственно. Уровень резистентности изолятов *E. coli* к триметоприму/сульфаметоксазолу был 21,1%, к ципрофлоксацину – 15,4%, к амоксицилину/клавуланату 6,6%, а 6,6% изолятов были чувствительны при увеличенной экспозиции. К цефалоспорином наблюдался относительно низкий уровень резистентности, так 7,7% штаммов были нечувствительны к цефепиму, 6,9% – к цефтазидиму.

К цефуроксиму 5,3% изолятов были чувствительны при увеличенной экспозиции. К гентамицину 3,3% штаммов были резистентные (рис. 3).

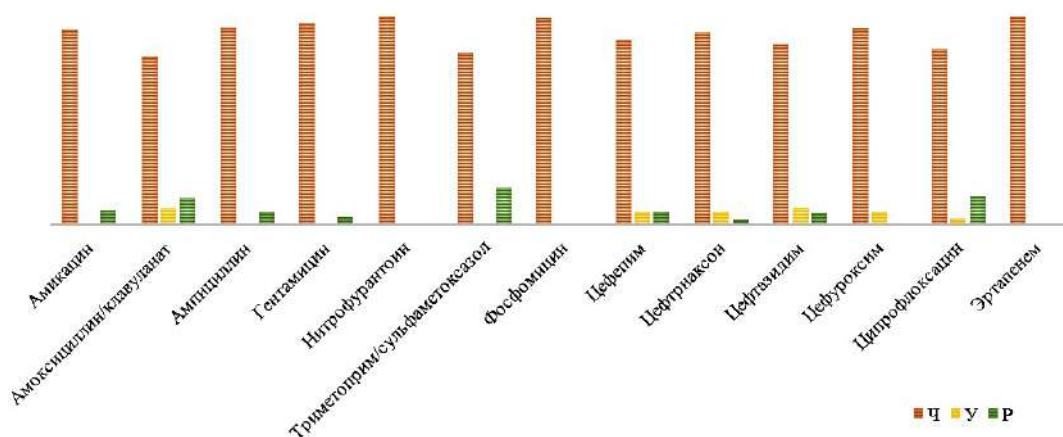


Рис. 2. Антимикробная чувствительность представителей порядка Enterobacteriales, %. Ч – чувствительные при стандартном режиме дозирования; У – чувствительные при увеличенной экспозиции; Р – резистентные

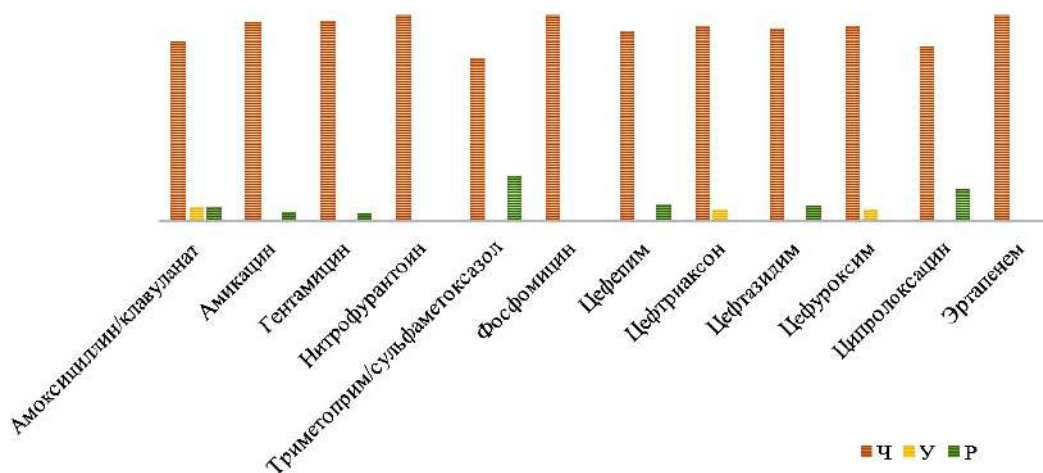


Рис. 3. Антимикробная чувствительность *E. coli*, %

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами исследований АРИМБ, ДАРМИС и ДАРМИС-2018 [7, 8, 10]. Так, частота выделения устойчивых к фосфомицину, триметоприму/сульфаметоксазолу, цефуроксиму, эртапенему, ципрофлоксацину микроорганизмов значительно не отличалась во всех эпидемиологических исследованиях ($p > 0,05$). Резистентность кишечной палочки к нитрофурантоину, фосфомицину и цефалоспорином определялась на низком уровне во всех исследованиях.

Однако можно наблюдать, что с течением времени уровень резистентности кишечной палочки к широко применяемому амоксициллину/клавуланату значительно увеличился с 3,4% до 31,8-41,4% ($p < 0,05$). Согласно данным нашего исследования чувствительность *E. coli* к амоксициллину/клавуланату составляет более 85,0%, что статистически значимо отличается от Российских данных (ДАРМИС, ДАРМИС-2018), где процент изолятов кишечной палочки, чувствительных к амоксициллину/клавуланату не превышает 70,0%, ($p < 0,05$). Согласно сложившимся общепринятым представлениям, если резистентность кишечной палочки к антибиотику больше 10,0%, то его не рекомендуется рассматривать в качестве препарата выбора [9]. Поэтому амоксициллина/клавуланат не может быть рекомендован для стартовой эмпирической терапии ИМП у беременных. Данные представлены в таблице.

Важно отметить, что выбранный антибиотик должен иметь не только высокую микробиологическую активность относительно возбудителей, а также устойчивость к действию бета-лактамаз вырабатываемых кишечной палочкой, но и не оказывать эмбриотоксического и фетотоксического действия [4]. Ввиду этого, несмотря на традиционно низкий уровень резистентности изолятов *E.coli* к гентамицину, он не может быть рекомендован во время беременности, то же касается и ципрофлоксацина. Цефуроксим также не стоит использовать в качестве препарата выбора для стартовой терапии ИМП.

Таблица. Сравнение чувствительности *E. coli* в различных исследованиях ИМП у беременных, проводимых в России, по сравнению с собственными данными, %

Антибиотики	МИРАБ 2022 г., (n=66)			АРИМБ, 2003 г., (n=190)			ДАРМИС, (n=152)			ДАРМИС-2018, (n=299)		
	Ч	У	Р	Ч	У	Р	Ч	У	Р	Ч	У	Р
% изолятов по категориям												
Амоксициллин/ Клавуланат	86,6	6,6	6,6	96,6	-	3,4	58,6	-	41,4	68,2	-	31,8
Гентамицин	96,7	-	3,3	95,7	-	4,3	88,2	-	11,8	94,8	0,4	4,9
Нитрофурантоин	100	-	-	95,7	-	4,3	84,5	-	15,5	98,1	-	1,9
Триметоприм/ Сульфаметоксазол	78,9	-	21,1	-	-	-	-	-	-	78,7	-	21,3
Фосфомицин	100,0	-	-	100,0	-	-	93,3	-	6,7	95,9	-	4,1
Цефепим	92,3	-	7,7	-	-	-	82,9	3,0	14,1	92,1	2,2	5,6
Цефтазидим	93,1	-	6,9	-	-	-	84,4	6,0	9,6	92,1	2,6	5,2
Цефутоксим	94,7	5,3	-	96,6	-	3,4	-	-	-	92,1	2,2	5,6
Ципрофлоксацин	84,6	-	15,4	-	-	-	86,7	-	13,3	81,6	1,5	16,9
Эртапенем	100,0	-	-	-	-	-	98,6	0,7	0,7	99,3	-	0,7

Заключение

Основным возбудителем ИМП у беременных является кишечная палочка, что является общепринятым трендом. Во всех исследованиях, включая собственное, наблюдается высокая резистентность изолятов *E. coli* к амоксициллину/клавуланату, триметоприму/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину. В отношении кишечной палочки максимальную активность показали фосфомицин, нитрофурантоин, гентамицин, цефутоксим, цефтазидим, цефепим. Для стартовой эмпирической терапии ИМП у беременных рекомендованы: фосфомицин, цефтазидим и цефепим.

Литература (references)

1. Инфекции мочевых путей при беременности: клинические рекомендации. – М., 2021. – 54 с. [*Infeksii mochevykh putei pri beremennosti: klinicheskie rekomendatsii*. Urinary tract infections in pregnancy. Clinical guidelines Moskva, 2021. – 54 p. (in Russian)]
2. Капильный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности // Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т.2, №4. – С. 10-19. [Kaptil'nyi V.A. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im V.F. Snegireva*. Archives of Obstetrics and Gynecology named after V.F. Snegirev. – 2015. – V2, N4. – P. 10-19. (in Russian)]
3. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №4. – С. 310-315. [Kozlov R.S., Golub A.V. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2019. – V21, N4. – P. 310-315. (in Russian)]
4. Козлов Р.С., Палагин И.С. Голуб А.В. Пероральные цефалоспорины III поколения при внебольничных инфекциях мочевых путей: современные аспекты применения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №3. – С. 225-228. [Kozlov R.S., Palagin I.S. Golub A.V. Peroralnye tsfalosporiny III pokoleniya pri vnebolnichnykh infektsiyakh mochevykh putei: sovremennyye aspekty primeneniya // *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. – 2019. – T.21, №3. – S. 225-228. (in Russian)]

- Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* – 2019. – V21, N3. – P. 225-228. (in Russian)]
5. Котова, Г.С., Пересада О.В., Куликов А.А. Острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей у женщин // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии в Беларуси. Медицинские новости. – 2018. – №4. – С. 12-17. [Kotova, G.S., Peresada O.V., Kulikov A.A. *Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii v Belarusi. Meditsinskie novosti.* Topical issues of obstetrics and gynaecology in Belarus. Medical news. – 2018. – N4. – P. 12-17. (in Russian)]
 6. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №2. – С. 119-124. [Kuz'menkov A.YU., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A. i dr. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2019. – V21, N2. – P. 119-124. (in Russian)]
 7. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №2. – С. 134-146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. et al. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2019. – V21, N2. – P. 134-146. (in Russian)]
 8. Палагин, И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, №4. – С. 280-302. [Palagin, I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. et al. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2012. – V14, N4. – P. 280-302. (in Russian)]
 9. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А. и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II // Урология. – 2004. – Т.2. – С. 7-13. [Rafal'skii V.V., Strachunskii L.S., Krechikova O.I., Ehidel'shtein I.A. i dr. *Urologiya.* Urology. – 2004. – V.2. – P. 7-13. (in Russian)]
 10. Сиякова Л.А., Косова И.В. Применение фосфомицина трометамола в лечении инфекций нижних отделов мочевыводящих путей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т.7, №2. – С. 183-188. [Sinyakova L.A., Kosova I.V. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2005. – V7, N2. – P. 183-188. (in Russian)]

Информация об авторах

Степанькова Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ea-stepankova@yandex.ru

Сухорукова Анастасия Олеговна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anastasiasukhoruckova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.11.2024

Принята к печати 12.12.2024