



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iaacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iaacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук
Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели
При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

- Белоцерковский Б.З., Круглов А.Н., Ни О.Г., Матяш М.И., Костин Д.М., Шифман Е.М., Проценко Д.Н.
- 124** Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху
Рачина С.А., Купрюшина О.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Яснева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агибалова М.Н., Мерзоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В.
- 141** Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования
Носов Н.Ю., Катунин Г.Л., Шпилева М.В., Образцова О.А., Плахова К.И.
- 148** Развитие методов изучения *Treponema pallidum* в Российской Федерации
Шпынов С.Н., Тартаковский И.С., Рудаков Н.В.
- 161** Современное представление о таксономии и классификации представителей порядка Legionellales (*Legionellaceae*, *Coxiellaceae*) отдела Pseudomonadota

Антимикробные препараты

- Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А., Козлов Р.С.
- 171** Пиперациллин-тазобактам: место в терапии тяжелых интраабдоминальных и мочевых инфекций в РФ

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Микотина А.В., Дехнич А.В., Трушин И.В., Козлов Р.С., Валиуллина И.Р., Лазарева А.В., Морозова О.А., Зубарева Н.А., Москвитина Е.Н.
- 188** Чувствительность *Moraxella catarrhalis* к антимикробным препаратам в России: результаты многоцентрового исследования «ПЕГАС 2010–2021»
Хуснутдинова Т.А., Шалепо К.В., Будилковская О.В., Крысанова А.А., Спасибова Е.В., Синякова А.А., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Коган И.Ю.
- 194** Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в 2010–2022 гг.
Авчинникова Д.А., Эйдельштейн И.А., Покусаева В.Н., Руднева Н.С., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Маджарова О.А., Лапука М.О., Романов А.В.
- 201** Эпидемиология устойчивости к макролидам и фторхинолонам *Mycoplasma genitalium*, выделенных от беременных в России и Беларуси

Описание клинических случаев

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Шишкина Н.М., Филиппова С.Г.
- 208** Инфекционный эндокардит, вызванный *Cutibacterium avidum*, у пациентки с эндокардиальным электрокардиостимулятором и множественными реакциями лекарственной гиперчувствительности: описание клинического случая

Опыт работы

- Бонцевич Р.А., Азизова Г.Ф., Данилова М.С., Цыганкова О.В., Батищева Г.А., Прозорова Г.Г., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Компаниец О.Г., Максимов М.Л.
- 215** Определение знаний практикующих врачей по рациональной антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV)
- 229** Бердалиева Ф.А., Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Алиев Д.С., Утепбергенова Г.А., Бухарбаев Е.Б.
Гемоперитонеум при Конго-крымской геморрагической лихорадке у детей
- Отамуратова Н.Х., Абдухалилова Г.К.
- 236** Динамика резистентности уропатогенных штаммов *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам

Динамика резистентности уропатогенных штаммов *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам

Отмуратова Н.Х., Абдухалилова Г.К.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

Контактный адрес:
Наргиза Хасанджановна
Отмуратова
Эл. почта: nargiza.otamuratova@gmail.com

Ключевые слова: микробиологический мониторинг, моча, антибиотикорезистентность, *Escherichia coli*.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить динамику резистентности к антибактериальным препаратам изолятов *Escherichia coli*, выделенных из мочи пациентов находившихся на стационарном лечении в лечебных учреждениях г. Ташкент с 2018 по 2021 г.

Материалы и методы. В исследование включено 1020 изолятов *E. coli*, выделенных из мочи пациентов с клиническими симптомами инфекций мочевых путей, поступивших в референс-лабораторию Центра по изучению антимикробной резистентности (ЦАМР) из трех лечебно-профилактических учреждений г. Ташкента за период 2018–2021 гг. Определение чувствительности к 15 антимикробным препаратам проводилось диско-диффузионным методом в соответствии с руководством Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST v.8-v.12, в зависимости от года выделения и тестирования изолятов).

Результаты. Выявлен высокий уровень устойчивости к аминопенициллинам, включая ингибиторозащищенные (88,0–91,1%), цефалоспорином III-IV поколения (84,5–87,7%) и фторхинолонам (74,2–81,8%). Наибольшую активность среди протестированных антибиотиков проявляли карбапенемы: устойчивость к имипенему, меропенему и эртапенему составила 0%, 0,8% и 18% соответственно. Установлен значимый рост устойчивости к ампициллину и цефтазидиму, но при этом стабильно высокий уровень устойчивости к пиперациллину-тазобактаму. Обнаружено статистически значимое нарастание ($p < 0,001$) в период 2018–2021 гг. устойчивости к аминогликозидным антибиотикам – амикацину и гентамицину с 3,2% и 37,8% до 85,4% и 80,6% соответственно.

Выводы. В нашем исследовании для большинства групп антибиотиков уровень резистентности с 2018 по 2021 г. оставался относительно стабильным, за исключением взрывного роста частоты устойчивости к аминогликозидам, а также дальнейшего нарастания резистентности к ампициллину и цефтазидиму. Очевидной является необходимость проведения мониторинга и отслеживания антибиотикограмм возбудителей при выборе схем лечения различных инфекций.

Original Article

Dynamics of antimicrobial resistance of uropathogenic isolates of *Escherichia coli*

Otamuratova N.Kh., Abdukhalilova G.K.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

Contacts:
Nargiza Kh. Otamuratova
E-mail: nargiza.otamuratova@gmail.com

Key words: microbiological monitoring, urine, antimicrobial resistance, *Escherichia coli*.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To evaluate the dynamics of antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from the urine of patients hospitalized in medical institutions of Tashkent city from 2018 to 2021.

Materials and methods. The study included 1020 *E. coli* isolates from the urine of patients with clinical symptoms of urinary tract infections admitted to the reference laboratory of the Antimicrobial Resistance Research Center (ARRC) from three medical institutions in Tashkent city for the period 2018–2021. Determination of sensitivity to 15 antimicrobial agents was carried out by disc-diffusion method in accordance with the guidelines of the European Committee for the Determination of Sensitivity to Antimicrobial Agents (EUCAST v.8-v.12, depending on the year of isolates isolation and testing).

Results. A high level of resistance to aminopenicillins, including inhibitor-protected ones (88.0–91.1%), 3–4 generation cephalosporins (84.5–87.7%) and fluoroquinolones (74.2–81.8%) was detected. Carbapenems showed the highest activity among the tested antimicrobials: resistance to imipenem, meropenem and ertapenem was 0%, 0.8% and 18%, respectively. Notable increase in resistance to ampicillin and ceftazidime was found, but a consistently high level of resistance to piperacillin-tazobactam. A statistically significant increase ($p < 0.001$) was found between 2018–2021 in resistance to the aminoglycoside antibiotics amikacin and gentamicin from 3.2% and 37.8% to 85.4% and 80.6%, respectively.

Conclusions. In our study, for most antibiotic groups, the level of resistance remained relatively stable from 2018 to 2021, except for an explosive increase in the frequency of resistance to aminoglycosides, as well as a further increase in resistance to ampicillin and ceftazidime. The need for monitoring and tracking of antibiotic pathogens when choosing treatment regimens for various infections is obvious.

Отмуратова Н.Х., Абдухалилова Г.К.

Введение

Ежегодно в мире регистрируется более 700 тыс. смертей от инфекционных заболеваний различной локализации, в том числе вызванных резистентными к антибактериальным препаратам штаммами [1–4]. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным заболеваниям как в амбулаторной, так и во внутрибольничной практике. Распространенность ИМП в амбулаторной практике в России составляет 1000 случаев на 100 тыс. населения в год. В США ИМП являются причиной более 100 тыс. госпитализаций в год, преимущественно по поводу пиелонефрита [5].

Хотя преимущества использования антибиотиков очевидны, их неправильное или чрезмерное использование способствовало росту резистентности среди уропатогенных бактерий, что представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения [6]. Разнообразие генов и механизмов резистентности особенно характерно для энтеробактерий, которые являются важными возбудителями как внебольничных, так и госпитальных инфекций разной локализации, в том числе ИМП [7].

Этиология ИМП хорошо предсказуема – в 70–95% случаев они вызываются *Escherichia coli*, значительно реже, в 5–20% случаев, – другими бактериями. Поэтому для формирования представления о состоянии устойчивости уропатогенов к антибиотикам, по крайней мере при внебольничных ИМП, обычно анализируют данные резистентности только для *E. coli* [4, 8].

Цель настоящего исследования – изучение динамики резистентности к антибактериальным препаратам у изолятов *E. coli*, выделенных из мочи пациентов, находившихся на стационарном лечении в трех стационарах г. Ташкент в 2018–2021 гг., по результатам референс-лаборатории.

Материалы и методы

Исследования проводились в рамках Кооперационного соглашения между CDC и Республиканским специализированным научно-практическим медицинским центром эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (РСНПМЦЭМИПЗ) по проекту № U01GH 001653-01 «Повышение потенциала Республики Узбекистан по противодействию проблеме устойчивости к антимикробным препаратам».

Выделенные от пациентов с ИМП за период 2018–2021 гг. изоляты поступали в референс-лабораторию Центра по изучению антимикробной резистентности (ЦАМР) из пилотных учреждений: Республиканского специализированного урологического центра (Р6), Республиканского научного центра экстренной помощи (Р5), Городской клинической больницы (Р3). Реидентификацию и определение чувствительности к антибиотикам проводили на основе протокола (Надзор за устойчивостью к антимикробным препаратам среди возбудителей внебольничных инфекций в Узбекистане),

утвержденного этическим комитетом МЗ РУз. № 04/170 от 28.04.16 и CDC Атланта CGHHSR 2016-101.

Для реидентификации и определения чувствительности к антибиотикам использовали питательные среды производства Himedia (Индия) и диски с антимикробными препаратами производства Liofilchem (Италия).

Определение чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом и интерпретация результатов тестирования проводились в соответствии с руководством Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST v.8-v.12, в зависимости от года выделения и тестирования изолятов). Была определена чувствительность всех включенных в исследование изолятов к 15 антибактериальным препаратам: амикацину (AMK), ампициллину (AMP), амоксициллину-клавуланату (AMC), гентамицину (GEN), имипенему (IPM), левофлоксацину (LVX), меропенему (MEM), моксифлоксацину (MXF), норфлоксацину (NOR), пиперациллину-тазобактаму (TZP), цефепиму (FEP), цефотаксиму (CTX), цефтазидиму (GAZ), цiproфлоксацину (CIP), эртапенему (ETP). В работе использованы референтные (контрольные) штаммы *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218.

Полученные результаты определения чувствительности обрабатывались с использованием программы WHONET.

Результаты

В 2018–2021 гг. в ЦАМР для дальнейшего изучения поступило 1020 уропатогенных изолятов *E. coli* из трех многопрофильных стационаров (Р3 – 181 изолят, Р5 – 78 изолятов и Р6 – 761 изолят).

Проведенный анализ профиля резистентности показал (Рисунок 1) высокий уровень устойчивости к аминопенициллинам, включая ингибиторозащищенные (88,0–91,1%), цефалоспорином III-IV поколения (84,5–87,7%) и фторхинолонам (74,2–81,8%). Наибольшую активность среди протестированных антибиотиков проявляли карбапенемы. Так, устойчивость к имипенему, меропенему и эртапенему составила 0%, 0,8% и 18% соответственно (Рисунок 1).

Анализ динамики резистентности уропатогенных штаммов *E. coli* к β-лактамам антибиотикам (Рисунок 2) за период 2018–2021 гг. показал значимый рост устойчивости к ампициллину и цефтазидиму, но при этом стабильно высокий уровень устойчивости к пиперациллину-тазобактаму. Следует отметить, что уровень устойчивости к пиперациллину-тазобактаму был значительно ниже, чем уровень устойчивости к ампициллину, амоксициллину-клавуланату и цефалоспорином III-IV поколения (Рисунок 1 и 2).

Стабильно крайне высокой за период исследования оставалась резистентность к препаратам фторхинолонового ряда. Так, для цiproфлоксацина частота резистентности в 2018, 2019, 2020 и 2021 гг.

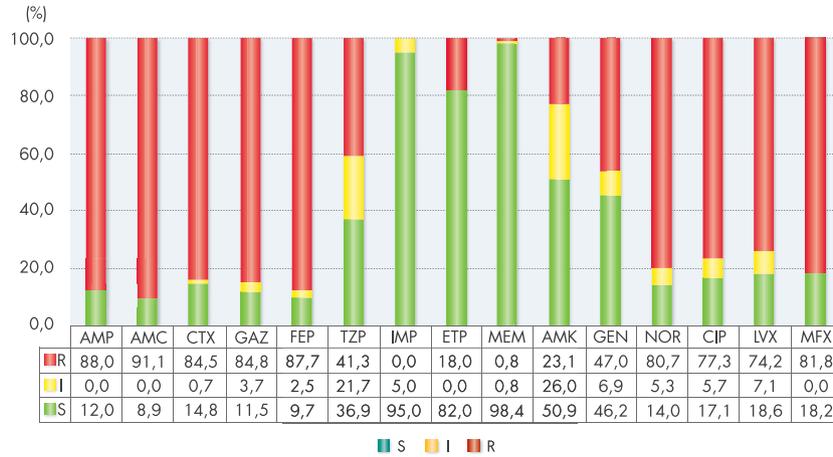


Рисунок 1. Профиль антимикробной резистентности протестированных изолятов *E. coli* (n = 1020)

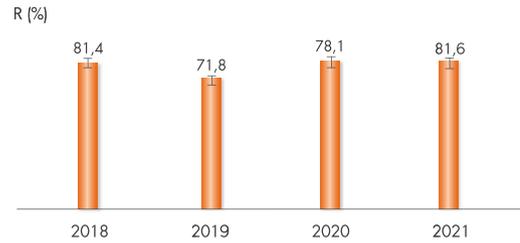
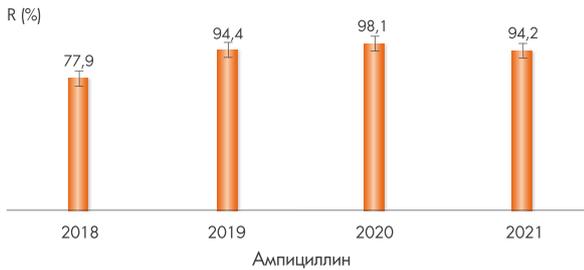


Рисунок 3. Динамика резистентности протестированных изолятов *E. coli* к фторхинолонам (ципрофлоксацин)

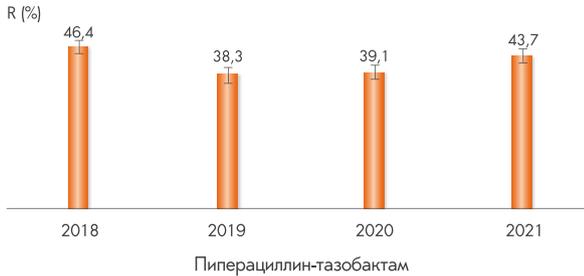


Рисунок 4. Динамика резистентности протестированных изолятов *E. coli* к аминогликозидам

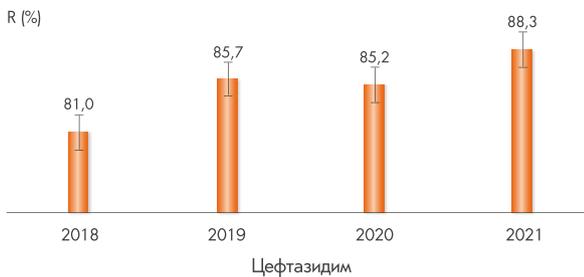


Рисунок 2. Динамика резистентности протестированных изолятов *E. coli* к пеницилинам и цефалоспорином (ампициллин, пиперациллин-тазобактам, цефтазидим)

составила 81,4%, 71,8%, 78,1% и 81,6% соответственно (Рисунок 3).

Настораживает статистически значимое нарастание ($p < 0,001$) в период 2018–2021 гг. устойчивости к аминогликозидным антибиотикам – амикацину и гентамицину с 3,2% и 37,8% до 85,4% и 80,6% соответственно.

Обсуждение

В отчете Глобальной системы наблюдения за устойчивостью к противомикробным препаратам *E. coli* является наиболее часто репортируемым бактериальным возбудителем во всем мире.

В статье Wang S. и соавт. [9] представлены данные по чувствительности к противомикробным препаратам изолятов *E. coli*, выделенных из различных видов биоматериала, полученного от больных в Китайской Народной Республике. При этом автор утверждает, что по результатам его исследования частота устойчивости *E. coli* к антибиотикам на протяжении 10 лет значительно снизилась. Так, процент продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) уропатогенных штаммов *E. coli* снизился с 52,81% в 2012 г. до 37,56% в 2021 г. Аналогичная тенденция наблюдалась для амикацина, ампициллина, азтреонама, эртапенема, нитрофурантоина, триметоприма-сульфаметоксазола, гентамицина, цефтриаксона, цефтазидима, цефазолина и тобрамицина. Однако, для изолятов, выделенных из крови, доля БЛРС-позитивных изолятов существенно не различалась на протяжении всего периода исследования, а показатели резистентности к триметоприму-сульфаметоксазолу и цефепиму для этих же изолятов со временем увеличивались.

Проведенное российскими авторами исследование [10] показало, что у пациентов с мочекаменной болезнью всего 29,7% штаммов кишечной палочки были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам,

70,3% штаммов имели различные фенотипические варианты резистентности: 15,6% были монорезистентны, 29,2% имели множественную резистентность. При этом в структуре штаммов с монорезистентностью чаще имела место устойчивость к ампициллину; с множественной резистентностью – к аминопенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам.

В нашем исследовании изоляты *E. coli* были выделены из мочи пациентов с ИМП, поступивших в ЦАМР для реидентификации и определения чувствительности к антибактериальным препаратам из трех лечебных учреждений города Ташкента: Республиканского специализированного урологического центра, Республиканского научного центра экстренной помощи, Городской клинической больницы. Изоляты *E. coli* обладали высоким уровнем резистентности к ампициллину, амоксициллину-клавуланату, цефалоспорином и фторхинолонам. При этом для фторхинолонов, карбапенемов и пиперациллина-тазобактама значимого нарастания частоты резистентности в период 2018–2021 гг. отмечено не было. В то же время была выявлена значимая тенденция к крайне быстрому увеличению числа штаммов, резистентных к аминогликозидам, причем не только к гентамицину, но и к амикацину.

Таким образом, хотя за последнее десятилетие в ряде исследований, проведенных в различных странах, описываются разнонаправленные тенденции антимикробной резистентности уропатогенных штаммов *E. coli*, включая ее значимое снижение, в нашем исследовании для большинства групп антибиотиков уровень резистентности с 2018 по 2021 г. оставался относительно стабильным, за исключением взрывного роста частоты устойчивости к аминогликозидам, а также дальнейшего нарастания резистентности к ампициллину и цефтазидиму. Очевидной является необходимость проведения мониторинга антибиотикограмм возбудителей при выборе схем лечения различных инфекций.

Литература

1. Al-Hammash N. M., Ignatenko A.V. Analysis of antibiotic resistance of microorganisms *Escherichia coli*. Himija, tehnologija organičeskikh veshhestv i biotehnologija. 2012;4:173-175. Russian. (Аль-Хаммаш Н. М., Игнатенко А.В. Анализ антибиотикорезистентности микроорганизмов *Escherichia coli*. Химия, технология органических веществ и биотехнология. 2012;4:173-175.)
2. The World Health Organization. Global action plan to combat antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2016. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789241509763. Accessed July 2023.
3. Kulmagambetov I.R., Sersenbayeva S.S., Ramzanova Sh.Kh., Yessimova N.K. Modern approaches to the control and containment of antibiotic resistance in the world. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2015;9(1):54-59. Russian. (Кулмагамбетов И.Р., Серсенбаева С.С., Рамзанова Ш.Х., Есимова Н.К. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;9(1):54-59.)
4. Kotov S.V., Pulbere S.A., Belomyttsev S.V., Perov R.A., Alesina N.V., Zheltikova E.A. Antibiotic resistance is a new challenge in modern urology. Jeksperimental'naja i kliničeskaja urologija. 2020;5:113-119. Russian. (Котов С.В., Пульбере С.А., Беломытцев С.В., Перов Р.А., Алесина Н.В., Желтикова Е.А. Антибиотикорезистентность – новый вызов в современной уро-

- логии. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;5:113-119.) DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-113-119
5. Lagun L.V. Extended-spectrum beta-lactamases and their significance in the formation of resistance of urinary tract infection pathogens to antibacterial drugs. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2012;3:82-88. Russian. (Лагун Л.В. Бета-лактамазы расширенного спектра и их значение в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам. *Проблемы здоровья и экологии*. 2012;3:82-88.) DOI: 10.51523/2708-6011.2012-9-3-16
 6. Silva Í., Serruya Júnior J., Góes T., Noronha B., Dias C., Dendasck C., et al. Antimicrobial sensitivity profile of uropathogens in a Macapá Laboratory, Amapá, Brazilian Amazon *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. 2021;4:81-102. DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/health/antimicrobial-sensitivity
 7. Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Sensitivity to antibiotics of escherichia isolated in a multidisciplinary hospital. *Akusherstvo i zhenskie bolezni*. 2016;4:83-89. Russian. (Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам эшерихий, выделенных в многопрофильном стационаре. *Акушерство и женские болезни*. 2016;4:83-89.) DOI: 10.17816/JOWD65483-89
 8. Rafalsky V.V. Antibiotic resistance of pathogens of uncomplicated urinary tract infections in the Russian Federation. *Urology Herald*. 2018;6(3):50-55. Russian. (Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в Российской Федерации. *Вестник урологии Urology Herald*. 2018;6(3):50-55.) DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56
 9. Wang S., Zhao S., Zhou Y., Jin S., Ye T., Pan X. Antibiotic resistance spectrum of *E. coli* strains from different samples and age-grouped patients: a 10-year retrospective study. *BMJ Open*. 2023;13(4):e067490. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-067490
 10. Smolyaninova D.S., Batishcheva G.A., Gabbasonova N.V., Goncharova N.Yu. Sensitivity to antibiotics of *Escherichia coli* strains isolated from patients with urolithiasis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020;5. Russian. (Смольянинова Д.С., Батищева Г.А., Габбасонова Н.В., Гончарова Н.Ю. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с мочекаменной болезнью. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;5.) DOI: 10.17513/spno.30188