

МОНИТОРИНГ ПАТОГЕНОВ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

© Орлова О.Е., Романова А.А., Миронов А.Ю.¹, Зубков М.М., Митрохин С.Д.²

Филиал Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова «Научно-клинический центр геронтологии», Москва;

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва;

² Московская городская онкологическая больница № 62, Москва

E-mail: andy.60@mail.ru

Микробиологический мониторинг уропатогенов у пожилых пациентов имеет первостепенное значение для своевременного выявления осложнённых госпитальных инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Ведущими уропатогенами у пациентов старших возрастных групп с осложнённой госпитальной ИМП являются кишечная палочка (59%), протей (9%) и клебсиеллы (7%). При культуральном исследовании мочи с целью снижения сроков его проведения и повышения точности следует использовать стандартизированные коммерческие хромогенные среды. Стартовую эмпирическую антимикробную химиотерапию следует проводить ингибиторзащищенными пенициллинами, обладающими хорошей активностью в отношении госпитальных штаммов уропатогенов. В качестве альтернативы ингибиторзащищенным пенициллинам с учётом локальных данных о распространённости полирезистентных штаммов уропатогенов могут назначаться карбапенемы.

Ключевые слова: внутрибольничные инфекции мочевыводящих путей, микробиологический мониторинг уропатогенов, пожилые пациенты.

MONITORING OF THE PATHOGENS OF NOSOCOMIAL URINARY INFECTIONS IN ELDERLY PATIENTS

Orlova O.E., Romanova A.A., Mironov A.Yu.¹, Zubkov M.M., Mitrokhin S.D.²

Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

«Clinical and Research Center of Gerontology», Moscow;

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Moscow City Oncological Hospital № 62, Moscow

The microbiological monitoring of urinary pathogens in elderly patients is very important for early detection of complicated nosocomial urinary infections (UI). The main urinary pathogens in elderly patients with complicated nosocomial UI are *Escherichia coli* (59%), *Proteus* (9%) and *Klebsiella* (7%). The chromogenic commercial cultures should be used for faster analyses and higher accuracy in cultural examination of urine. The starting empirical chemotherapy should be started with inhibitor-protected penicillins that are active to the hospital-acquired cultures of urinary pathogens. As an alternative for inhibitor-protected penicillins with a glance at the dissemination of poliresistant cultures of urinary pathogens carbapenems can be used.

Keywords: nosocomial infections of urinary tract, microbiological monitoring of urinary pathogens, elderly patients.

Типовой гериатрической инфекционной патологией является инфекция мочевыводящих путей (ИМП), которая занимает второе место среди инфекционных заболеваний у госпитализированных пациентов после заболеваний респираторного тракта [1, 13, 7]. ИМП включают циститы, уретриты, пиелонефриты [2]. Более высокая заболеваемость и смертность от ИМП у пожилых по сравнению с молодыми обусловлены рядом факторов: несостоятельностью эпителия мочевыводящих путей, уменьшением образования слизи, нарушением микроциркуляции, увеличением загрязнения в области уретры в результате недержания мочи и кала, несоблюдением правил личной гигиены, нарушениями иммунитета, сопутствующей патологией, запоздалой диагностикой инфекций и несвоевременным началом адекватной терапии [16, 12].

Характерной особенностью ИМП у пациентов старших возрастных групп является отсутствие классических симптомов со стороны мочевыводящих путей. Инфекция может протекать бессимптомно либо сопровождаться изменениями со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и спутанностью сознания [5]. Наличие бактериурии у пожилых пациентов сокращает продолжительность жизни [10].

На видовой спектр и резистентность возбудителей ИМП влияет вид инфекции (внебольничная или госпитальная) и наличие осложняющих факторов. Госпитальные ИМП развиваются спустя 48 часов после госпитализации пациентов в стационар. У пожилых пациентов риск развития ВБИ в три раза выше, чем в популяции в среднем [17]. Нередко возбудители ИМП у пожилых пациентов обнаруживаются в составе ассоциаций.

Подавляющее большинство госпитальных ИМП у пациентов старших возрастных групп являются осложнёнными, поскольку возникают у больных с серьёзными сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, нейтропения, иммунодефицитные состояния); на фоне обструктивных уропатий (мочекаменная болезнь, поликистоз почек, аномалии развития и расположения почек, стриктуры мочеточника, стриктуры уретры, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с нарушением пассажа мочи из верхних мочевыводящих путей и т. д.); в связи с инвазивными методами обследования и лечения [1, 16].

ВБИ представляют наибольшую угрозу для пожилых пациентов, так как вызываются госпитальными штаммами микроорганизмов, отличающихся высокой устойчивостью к широкому спектру современных антибактериальных препаратов (АМП). К таким проблемным, резистентным штаммам уропатогенов в первую очередь относятся ванкомицин-резистентный энтерококк, синегнойная палочка, обладающая множественной устойчивостью к АМП, и представители семейства *Enterobacteriaceae*, являющиеся продуцентами β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) [16, 12].

В соответствии с порядком обследования поступающих в стационар пациентов при отсутствии симптомов ИМП посев мочи назначается только после получения результатов общего анализа мочи, фактически не ранее чем через 48 часов с момента госпитализации.

Отсутствие характерных симптомов ИМП и отсроченное получение результатов бактериологического исследования мочи могут приводить к постановке неверного диагноза и неадекватному назначению антибиотиков.

Для своевременного выявления осложнённых госпитальных ИМП у пожилых пациентов первоочередное значение приобретает микробиологический мониторинг уропатогенов и доведение его результатов до врачей-клиницистов конкретного медицинского учреждения.

Цель работы — микробиологический мониторинг патогенов ИМП за период 18 месяцев у лиц старше 60 лет, госпитализированных в Научно-клинический центр геронтологии и выработка рекомендаций по лечению данной патологии с учётом спектра ведущих возбудителей и профиля их резистентности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для посева использовали среднюю порцию свободно выпущенной мочи. В отдельных случа-

ях моча была получена при катетеризации. Микробиологическое исследование мочи и оценку степени бактериурии проводили по общепринятым методам в соответствии с действующими методическими рекомендациями [4]. Посев проводили методом секторных посевом (По Голду-Родоману) на колумбийский агар с 5% крови барана, среду Эндо, Сабуро, а также на хромогенный агар для уропатогенов (BioRad). Посевы помещали в термостат на 37°C, просматривали через 24 и 48 часов. Посевы на среде Сабуро через 24 часа извлекали из термостата и оставляли при комнатной температуре до 5 суток. Диагностическим считали титр более 10⁵ КОЕ/мл.

Выросшие колонии отсеивали для получения чистой культуры и проводили идентификацию микроорганизмов и определение антибиотикограммы.

Идентификацию выделенных возбудителей проводили при помощи классических методов бактериологии, панелей BBL Crystal и на полуавтоматическом анализаторе ATB Expression.

Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузионным методом, на среде Мюллера-Хинтона с дисками с антибиотиков (BioRad). Плотность бактериальной суспензии для нанесения на среду Мюллера-Хинтона составляла 0,5 по стандарту мутности McFarland. Учёт и интерпретацию результатов проводили в соответствии с методическими указаниями [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследована моча 388 пациентов старше 60 лет с бактериурией. Исследования назначались на основании данных клинического анализа мочи, анамнеза или жалоб пациента. 89% исследований назначено пациентам после двух суток пребывания в стационаре, 51% - на 5-7 сутки. 92% образцов мочи получены от женщин. Средний возраст пациентов составил 75,8 лет. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

У всех пациентов диагностированы различные заболевания, усугубляющие течение ИМП (табл. 2). Наиболее часто у пожилых пациентов ИМП осложнена анатомическими (аномалии развития, нефроптоз) и морфологическими (нефроангиосклероз, кисты почек, полип уретры, рефлюкс) изменениями мочевыводящих путей.

При культуральном исследовании мочи от пациентов с осложнённой госпитальной ИМП выделено 478 штаммов микроорганизмов. Основным возбудителем являлась кишечная палочка (59%), второе место по частоте встречаемости занимали клебсиеллы и протей (7% и 9% соответственно). Хотя энтерококки считаются вторыми

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст	Мужчины	%	Женщины	%	Всего	%
60-69	13	40,6	67	18,8	80	20,6
70-79	9	28,1	159	44,7	168	43,3
80-89	10	31,3	119	33,4	129	33,2
старше 90	0	0,0	11	3,1	11	2,8
Всего:	32	100,0	356	100,0	388	100,0

Таблица 2

Частота встречаемости факторов риска у пациентов с осложнённой ИМП

Факторы риска	%
Диабет	25
Мочекаменная болезнь	25
Анатомические и морфологические изменения мочевыводящих путей	50



Рис. 1. Спектр ведущей микрофлоры при осложнённой ИМП.

по значимости возбудителями ИМП, их доля составила всего 6%, что позволяет сделать вывод о низкой этиологической значимости данных уропатогенов в развитии осложнённых ИМП у пациентов старших возрастных групп. На долю стрептококков и стафилококков, выделявшихся в диагностических титрах из мочи, приходилось 16% изолятов. Доля неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*) в общем пуле выделенных штаммов составила 2%. Ведущая микрофлора при осложнённой ИМП представлена на рис. 1.

В монокультуре уропатогены выделены в 82,5% случаев. Ассоциации возбудителей, каждый из которых обнаруживался в диагностическом титре, состояли в 52,9% из грамотрицательных и

грамположительных бактерий, и в 33,8% случаев из грамотрицательных бактерий в диагностических титрах.

Проведён сравнительный анализ микрофлоры при различных осложнениях ИМП, при этом выявлены некоторые различия в этиологической структуре ИМП. У пожилых пациентов с сахарным диабетом частота выделения энтерококков достоверно выше, чем у пациентов с мочекаменной болезнью и анатомическими изменениями мочевыводящих путей. У пациентов с мочекаменной болезнью на второе место по этиологической значимости выходят *Klebsiella spp*. Неферментирующие грамотрицательные бактерии также более часто выделяются у пациентов с мочекаменной болезнью и анатомическими измене-

Микрофлора при различных осложнениях ИМП

Патогены, %	Сахарный диабет	Мочекаменная болезнь	Анатомические и морфологические изменения мочевыводящих путей
<i>Escherichia coli</i>	54	55	69
<i>Enterococcus spp.</i>	10	3	6
<i>Staphylococcus spp.</i>	8	6	5
<i>Klebsiella spp.</i>	5	21	3
<i>Proteus spp.</i>	11	9	3
<i>Streptococcus spp.</i>	9	4	8
НГОБ	1	6	5
Прочие	3	0	2

нениями мочевыводящих путей. Микрофлора при различных осложненных ИМП представлена в табл. 3.

Антибактериальная терапия при осложнённой госпитальной ИМП проводилась с учётом результата посева мочи на микрофлору и чувствительности выделенных возбудителей к антимикробным препаратам.

Среди выделенных штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae* частота встречаемости штаммов-продуцентов БЛРС составила 24% для *E. coli* и 42% для *Klebsiella spp.* Все штаммы энтеробактерий продуцентов БЛРС обладали хорошей чувствительностью к защищённым пенициллинам. Выделенные штаммы энтерококков обладали хорошей чувствительностью к аминопенициллину (94%), также не выделено ни одного штамма устойчивого или со сниженной чувствительностью к ванкомицину. Среди выделенных штаммов стафилококков лишь один являлся метициллинрезистентным. *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладали хорошей чувствительностью к антисинегнойным цефалоспорином, цефалоспорином IV поколения и фторхинолонам.

Анализ полученных данных показал, что в подавляющем большинстве случаев (89%) посев мочи назначен пациентам после 2 суток пребывания в стационаре, больше половины из них обследованы по прошествии 5 суток. Учитывая современную практику обследования пациентов, поступающих в стационар, и отсутствие характерных для ИМП симптомов у пожилых пациентов [11], микробиологический мониторинг уропатогенов у этой категории больных приобретает первостепенное значение для своевременного выявления ИМП, в том числе осложнённых госпитальных инфекций. В подавляющем большинстве случаев ИМП вызвана грамотрицательными возбудителями (78%). Лидирующее положение среди них занимала кишечная палочка (59%). Доказанная ведущая роль *E. coli* в развитии ИМП у пациентов всех возрастных групп диктует необходимость разработки вакцинации, в этом

направлении ведутся активные исследования [9]. Следующими по значимости у пациентов старших возрастных групп с осложнённой госпитальной ИМП являлись протей (9%) и клебсиелла (7%). Эти возбудители характерны для пациентов с сахарным диабетом и мочекаменной болезнью. Неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы встречались редко (2%), в основном у пациентов с сахарным диабетом или анатомическими изменениями мочевыводящих путей. Полученные нами данные согласуются с результатами, полученными в других странах [8]. Среди грамположительных возбудителей с одинаковой частотой встречались стрептококки и коагулазонегативные стафилококки (8%). Энтерококки не являлись распространенными возбудителями ИМП у этой категории пациентов, на их долю приходилось лишь 6%. Полученные результаты также согласуются с зарубежными данными, согласно которым, энтерококки чаще выделяются у пациентов с анатомическими нарушениями мочевыводящих путей, а вызванные ими инфекции редко имеют характерные для ИМП симптомы [6]. По полученным нами данным полимикробные ассоциации обнаруживались в 27,5% случаев, среди них преобладали ассоциации из грамотрицательных бактерий. Saverino D. с соав. обнаружена корреляция между отсутствием пиурии при ИМП, сниженным уровнем экспрессии П-8 и наличием в составе микробной ассоциации штаммов *E. coli*, чувствительных к фторхинолонам [15]. Опыт применения хромогенной питательной среды для выявления уропатогенов показал, что ее использование сокращает время проведения исследования и повышает высеваемость уропатогенов в составе ассоциаций микроорганизмов. При проведении культурального исследования мочи у пациентов старших возрастных групп с целью снижения сроков его проведения и повышения точности следует использовать стандартизированные коммерческие хромогенные среды. В нашем исследовании не обнаружено штаммов грамотрицательных бактерий, устойчи-

вых к карабапенемам. Среди выделенных штаммов *E. coli* и *Klebsiella spp.* частота продуцентов БЛРС составила 24% и 42% соответственно. Все штаммы-продуценты БЛРС чувствительны к защищённым пенициллинам. Выделенные штаммы неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*) чувствительны к антисинегнойным цефалоспорином, цефалоспорином IV поколения и фторхинолонам. Энтерококки обладали хорошей чувствительностью к аминопенициллинам (94%), ни одного штамма со сниженной чувствительностью или устойчивого к ванкомицину не обнаружено. Среди выделенных штаммов стафилококков лишь один являлся метициллинрезистентным. Исходя из полученных данных, стартовую эмпирическую антимикробную терапию ИМП у пожилых пациентов в условиях стационара следует проводить антибиотиком широкого спектра из группы защищённых пенициллинов, обладающих хорошей активностью в отношении госпитальных штаммов микроорганизмов, параллельно с бактериологическим исследованием с идентификацией возбудителей и определением их чувствительности к антибиотикам. Зарубежные учёные, акцентируя внимание на высокой (до 30%) частоте полимикробных инфекций у пожилых пациентов, также рекомендуют для осложнённых ИМП у госпитализированных пациентов стартовую терапию антибиотиками широкого спектра с обязательным микробиологическим исследованием для установления этиологии и спектра чувствительности возбудителей [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Деревянко Н.И. Осложнённые инфекции мочевыводящих путей // *Consilium medicum.* – 2003. – Т. 5, № 7. – С. 377-378.
2. Лоран Н.И. Мочевые инфекции в урологической практике // *Вестник хирургии.* – 1999. – № 3. – С. 23-28.
3. *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам* // Методические указания МУК 4.2.1890-04 от 04.03.2004. – 53 с.
4. *Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии* / Под ред. Vandepitte J., Engbaek K., Piot P., Heuck C. С. Пер. с англ. – Женева: ВОЗ, 1994. – 132 с.
5. Barkham T.M., Martin F.C., Eukyn S.J. Delay in the diagnosis of bacteraemic urinary tract infection in elderly patients // *Age Ageing.* – 1996. – N 25 (2). – P. 130-132.
6. Barros M., Martinelli R., Rocha H. Enterococcal urinary tract infections in a university hospital: clinical studies // *Braz J Infect Dis.* – 2009 – N 13(4). – P. 294-6.
7. Bendall M. J. A review of urinary tract infection in the elderly // *J. antimicrob. chemother.* – 1984. – N 13. – P. 69-78.
8. Beveridge L.A., Davey P.G., Phillips G. Optimal management of urinary tract infections in older people // *Clin Interv Aging.* – 2011. – N 6. – P. 173-180.
9. Brumbaugh A.R., Mobley H.L. Preventing urinary tract infection: progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine // *Expert Rev Vaccines.* – 2012. – N 11(6). – P. 663-76.
10. Dontas A.S., Kasviki-Charvati P., Papanayiotou P.C. Bacteriuria and survival in old age // *New Engl. J. Med.* – 1981. – N304 (16). – P. 939-943.
11. Gavazzi G, Delerce E, Cambau E. Diagnostic criteria for urinary tract infection in hospitalized elderly patients over 75 years of age: A multicenter cross-sectional study // *Med Mal Infect.* – 2013. – Apr 23. pii: S0399-077X(13)00062-0.
12. Lye M. Defining and treating urinary infections // *Geriatrics.* – 1978. – № 33. – P. 71-77.)
13. Matsumoto T., Kumazawa J. Urinary tract infection in geriatric patients // *International journal of antimicrobial agents.* – 1999. – N11. – P. 269-273.
14. Percival S.L. Microbiology and Aging: Clinical Manifestations // *Humana Press.* – 2009. – P. 40-42.
15. Saverino D., Schito A.M., Mannini A. Quinolone/fluoroquinolone susceptibility in *Escherichia coli* correlates with human polymicrobial bacteriuria and with in vitro interleukine-8 suppression // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2011. – N 61 (1). – P. 84-93.
16. Wagenlehner F.M.E., Naber K.G. Treatment of bacterial urinary tract infections: presents and future // *European urology.* – 2006. – Vol 49, N 2. – P. 235-242.
17. Yoshikawa T.T. Important infections in elderly persons // *West J. Med.* – 1981. – N 135(6). – P. 441-445.