

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.63-093/-098:615.33:615.015.8

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-47-57

ISSN 2308-6424



Мониторинг микробиоты мочи и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре

Юлия Л. Набока, Анна К. Алькина, Михаил И. Коган, Ирина А. Гудима,
Халид С. Ибишев, Ксения Т. Джалагония, Марина Л. Черницкая

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Введение. По ведению пациентов с рецидивирующей неосложненной инфекцией нижних мочевых путей (РНИНМП) консенсус отсутствует, что крайне затрудняет проведение эффективной терапии.

Цель исследования. Изучение микробных паттернов мочи и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре с 2010 по 2017 год.

Материалы и методы. Ретроспективно (2010 – 2017 гг.) проанализированы результаты бактериологического исследования и данные индивидуальных антибиотикограмм пациенток с РНИНМП (n=502). Критерии включения в исследование: согласие пациенток на участие в исследовании, наличие в анамнезе клинических проявлений РНИНМП, двух обострений в течение полугода или трех обострений в течение года, лейкоцитурия в общем анализе мочи, отсутствие в анамнезе и на момент исследования заболеваний, передающихся половым путем, а также вагинальных выделений. Проведены бактериологические исследования средней порции утренней мочи до назначения антибактериальной терапии с определением антибиотикочувствительности/резистентности и продукции β-лактамаз расширенного спектра выделенных микроорганизмов. Помимо стандартного набора питательных сред использовали хромогенные среды, аэробные и анаэробные условия культивирования. Статистический анализ проводили в среде статистической обработки и визуализации данных «R ver 3.2» («R Foundation for Statistical Computing», Вена, Австрия).

Результаты. В течение 8 летнего мониторинга микробиота мочи пациенток с РНИНМП характеризовалась определенным постоянством микробных паттернов, но с преобладанием (94,1% – 99,1%) анаэробно-аэробных ассоциаций. Антибиотикорезистентность большинства каузативных и дискуссионных уропатогенов нарастала, также нарастала частота обнаружения энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра. Значимых отличий средних уровней бактериурии в исследуемый период для большинства таксонов микроорганизмов не выявлено.

Выводы. У пациенток с РНИНМП частоты обнаружения *E.coli* колеблются около 50,0%, для других каузативных патогенов отмечен более низкий показатель частоты обнаружения, тогда как неклостридиальные анаэробные бактерии выделяются в 96,6% случаев. Нарастает антибиотикорезистентность каузативных и дискуссионных патогенов и увеличиваются частоты обнаружения энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, что диктует необходимость пересмотра этиологической структуры и подходов к эмпирической терапии РНИНМП.

Ключевые слова: микробиота мочи; антибиотикорезистентность; инфекции нижних мочевых путей

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Юлия Л. Набока – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Анна К. Алькина – обзор публикаций по теме статьи; Михаил И. Коган – внесение изменений в текст рукописи, окончательное утверждение статьи; Ирина А. Гудима – проведение бактериологических исследований; Халид С. Ибишев – отбор пациентов, получение данных и материала для исследования; Ксения Т. Джалагония – обзор публикаций по теме статьи; Марина Л. Черницкая – внесение изменений в текст рукописи.

Поступила в редакцию: 06.07.2020. **Принята к публикации:** 08.09.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Ирина Александровна Гудима; тел.: +7 (903) 406-65-16; e-mail: nagu22@mail.ru

Для цитирования: Набока Ю.Л., Алькина А.К., Коган М.И., Гудима И.А., Ибишев Х.С., Джалагония К.Т., Черницкая М.Л. Мониторинг микробиоты мочи и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре. *Вестник урологии*. 2020;8(3):47-57. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-47-57>

Monitoring of urinary microbiota and uropathogens' antibiotic resistance in one urological hospital

Yulia L. Naboka, Anna K. Alkina, Mikhail I. Kogan, Irina A. Gudima, Khalid S. Ibishev,
Ksenia T. Jalagoniya, Marina L. Chernitskaya

Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevanskiy lane

Introduction. There is no consensus on the management of patients with recurrent uncomplicated lower urinary tract infection (uLUTI), which makes it difficult to carry out effective therapy.

Purpose of the study. To study the microbial patterns of urine and uropathogens' antibiotic resistance in a urological hospital from 2010 to 2017.

Materials and methods. The results of bacteriological studies and the data of individual antibiotic susceptibility testing of patients with recurrent uLUTI (n = 502) were retrospectively analyzed. Inclusion criteria of the study: consent of patients to participate in the study, the presence of clinical manifestations of recurrent uLUTI in anamnesis, two episodes within six months or three during the year, leukocyturia in the urinalysis, the absence of sexually transmitted diseases at the time of the study and in anamnesis and also vaginal discharge. Bacteriological studies of the midstream morning urine sample before the prescription of antibiotic therapy were carried out with the determination of antibiotic sensitivity/resistance and production of extended-spectrum β -lactamases. In addition to the standard set of culture media, chromogenic media, aerobic and anaerobic culturing conditions were used. Statistical analysis was performed in the statistical processing and data visualization environment «R ver 3.2» («R Foundation for Statistical Computing», Vienna, Austria).

Results. During the 8-year monitoring of the microbiota, the urine of patients with recurrent uLUTI was characterized by a microbial pattern certain constancy, but with the predominance (94.1% – 99.1%) of anaerobic-aerobic associations. The antibiotic resistance of most causative and debatable uropathogens increased, and the detection frequency of enterobacteria producing extended-spectrum β -lactamases also increased. Significant differences in the average levels of bacteriuria in the study period for most taxa of microorganisms were not detected.

Conclusion. The detection frequencies of *E. coli* vary around 50.0%, for other causative pathogens a lower detection rate is noted, while non-clostridial anaerobic bacteria are excreted in 96.6% of cases in patients with recurrent uLUTI. The antibiotic resistance of causative and debatable pathogens and the detection frequencies of enterobacteria producing extended-spectrum β -lactamases are increasing, which necessitates a revision of the etiological structure and approaches to empirical therapy of recurrent uLUTI.

Key words: urine microbiota; antibiotic resistance; lower urinary tract infections

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors: Yulia L. Naboka – development of research design, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript; Anna K. Alkina – topic publications review; Mikhail I. Kogan – amending the text of the manuscript, final approval of the article; Irina A. Gudima – bacteriological research; Khalid S. Ibishev – the selection of patients, obtaining data and material for research; Ksenia T. Jalagoniya – topic publications review; Marina L. Chernitskaya – amending the text of the manuscript.

Received: 06.07.2020. **Accepted:** 08.09.2020. **Published:** 26.09.2020.

Corresponding author: Gudima I. Aleksandrovna; tel.: +7 (903) 406-65-16; e-mail: nagu22@mail.ru

For citation: Naboka Yu.L., Alkina A.K., Kogan M.I., Gudima I.A., Ibishev Kh.S., Jalagoniya K.T., Chernitskaya M.L. Monitoring of urinary microbiota and uropathogens' antibiotic resistance in one urological hospital. *Urology Herald*. 2020;8(3):47-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-47-57>

Введение

Проблема терапии и ведения пациентов с рецидивирующей неосложненной инфекцией нижних мочевых путей (РНИНМП), а в подавляющем большинстве это женщины [1, 2], далека от разрешения. В соответствии с рекомендациями EAU (2020) [3] «диа-

гноз неосложненного цистита можно с высокой вероятностью поставить на основании сфокусированного анализа симптомов нижних мочевых путей и отсутствии выделений из влагалища» (УД 2b). С одной стороны, абсолютно понятная и простая рекомендация, с другой стороны, предположить диагноз в большинстве случаев, не вызывает затруднений, но возникает вопрос: «Чем

и как лечить когорту пациенток с РНИНМП, которые в анамнезе неоднократно получали курсы антибактериальной терапии (АБТ), а также занимались самолечением?» Формальный ответ очевиден — это использование препаратов, рекомендованных ЕАУ (2020) [3]. Однако отсутствие консенсуса по ведению данной группы пациентов превращает данную проблему из очевидно простой в трудно разрешимую.

Цель исследования: изучение микробных паттернов мочи и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре с 2010 по 2017 год.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы результаты бактериологического исследования и данные индивидуальных антибиотикограмм пациенток с РНИНМП (n = 502). В 2010 – 2011 гг. обследованы 115 пациенток, в 2012 – 2013 гг. — 107, в 2014 – 2015 гг. — 111, в 2016 – 2017 гг. — 169.

Среди пациенток 351 (70,0%) были репродуктивного возраста. У 426 пациенток (84,9%) кратность рецидивов заболевания в год была четыре и более раз. У всех пациенток клинические симптомы заболевания были типичными и в общем анализе мочи выявлена лейкоцитурия (рис. 1).

Все 502 пациентки неоднократно (минимум 2 – 3 раза в год) получали курсы АБТ, 468 (93,2%) — занимались самолечением, причём из них 402 (80,1%) принимали фосфомицин при субъективном ощущении клиники заболевания.

Критерии включения в исследование: согласие пациенток на участие в исследовании, наличие в анамнезе клинических проявлений РНИНМП, двух обострений в течение полугода или трех обострений в течение года, лейкоцитурия в общем анализе мочи, отсутствие в анамне-

зе и на момент исследования заболеваний, передающихся половым путем, а также вагинальных выделений.

Для бактериологического исследования у пациенток забирали среднюю порцию утренней мочи после соответствующей гигиенической процедуры в одноразовый (стерильный) контейнер Sterile Uricol («HiMedia», Индия) до назначения АБТ. Порцию мочи разделяли на 2 аликвоты: для бактериологического исследования и общего анализа мочи.

Бактериологическое исследование (в зависимости от временного интервала) проводили по методике В.В. Меньшикова (2009) [4] и в соответствии с Клиническими рекомендациями (2014) [5]. Помимо стандартного набора питательных сред были использованы хромогенные среды («HiMedia», Индия) для аэробных и анаэробных таксонов микроорганизмов: HiCrome Klebsiella Selective Agar Base, HiCrome Candida Differential Agar, HiCrome Enterococci Agar, HiCrome Aureus Agar Base, Blood Agar Base, Streptococcus Selection Agar, Rogosa SL Agar, Bifidobacterium Agar, Anaerobic Agar, Shaedler Agar, Bacteroides Bile Esculinum Agar, Shaedler Broth. Посевы инкубировали в аэробных (t+37°C, 24 часа) и анаэробных (AnaeroHiGas Pak) условиях культивирования (t+37°C, 48 – 72 часа) [6]. Микроорганизмы, выделенные из мочи, идентифицировали по общепринятым методикам.

Антибиотикочувствительность/резистентность выделенных из мочи микроорганизмов проводили в соответствии с методическими указаниями [7] и клиническими рекомендациями [8] на среде Mueller Hinton Agar («HiMedia», Индия) диско-диффузионным методом с дисками той же фирмы. При верификации в моче представителей семейства *Enterobacteriaceae* определяли

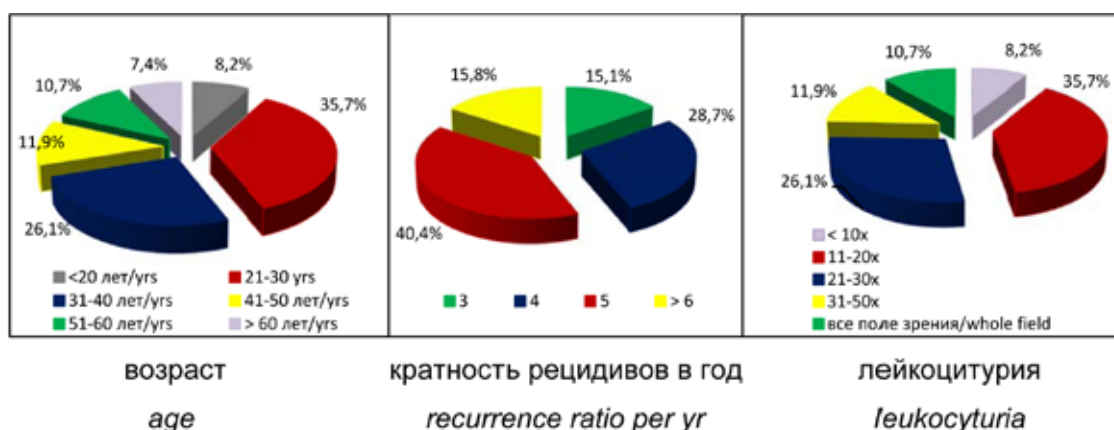


Рисунок 1. Характеристика пациенток
Figure 1. Patients` demographics

продукцию β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [7].

Статистический анализ проводили в среде статистической обработки и визуализации данных «R ver 3.2» («R Foundation for Statistical Computing», Вена, Австрия). Средние значения выделенных микроорганизмов представлены в виде Медиана с интерквартильным размахом [Нижний квартиль; Верхний квартиль]. Было проведено сравнение медиан концентраций с использованием теста Краскала-Уоллиса (или Манна-Уитни). Для попарных апостериорных сравнений применялся метод Немени. Значимость различий считалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

На примере одного урологического стационара проанализированы частоты обнаружения

общедоказанных уропатогенов (представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *Candida spp.*), выделенных из мочи пациентов с РНИМП в течение 2010 – 2017 гг. (рис. 2).

Частоты обнаружения в моче *E. coli* колебались незначительно ($p > 0,05$) от 43,0% (2012 – 2013 гг.) до 55,9% (2014 – 2015 гг.). Для остальных представителей семейства *Enterobacteriaceae* более низкий показатель наблюдали в 2010 – 2011 гг. (13,9%) с достоверным нарастанием ($p < 0,05$) в 2012 – 2013 гг. (32,6%). С 2014 по 2017 год частоты обнаружения энтеробактерий в моче варьировались незначительно (21,6% и 26,6% соответственно).

Для *Enterococcus spp.* изучаемый показатель снижался в 2012 – 2013 гг. (29,0% против 40,0% в 2010 – 2011 гг., $p < 0,05$) с повышением в 2014 – 2015 гг. практически до уровня 2010 – 2011 гг. (38,7%, $p > 0,05$), но с достоверным

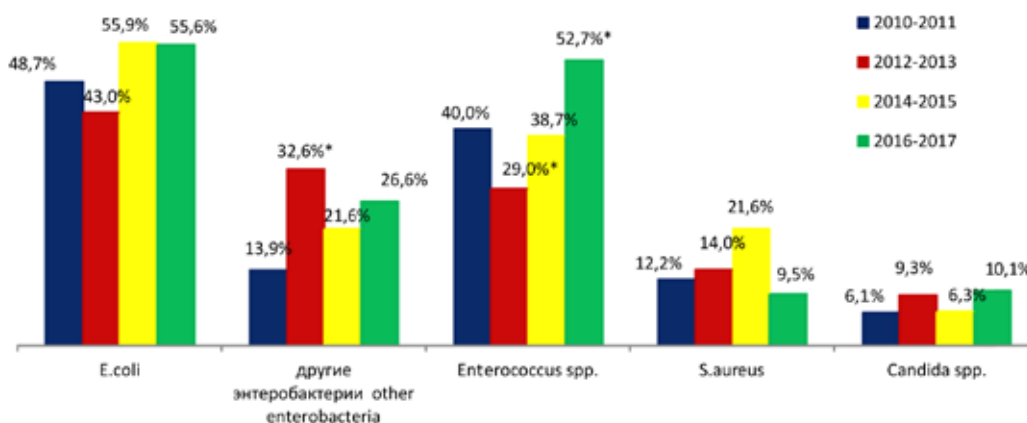


Рисунок 2. Частоты обнаружения каузативных патогенов в моче (* $p < 0,05$)
 Figure 2. Detection frequency of causative pathogens in urine samples (* $p < 0,05$)

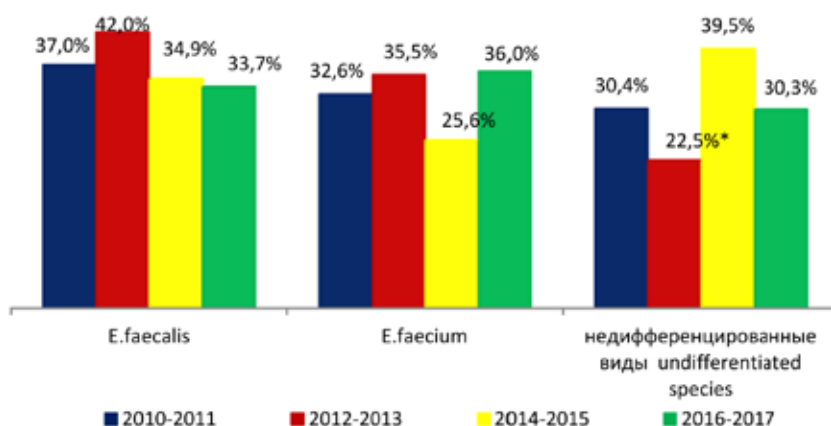


Рисунок 3. Спектр энтерококков, выделенных из мочи (* $p < 0,05$)
 Figure 3. Enterococci spectrum isolated from urine (* $p < 0,05$)

нарастанием (52,7%, $p < 0,05$) к 2016 – 2017 гг. по сравнению с другими временными интервалами. Частоты обнаружения в моче *S. aureus* колебались незначительно с 2010 по 2013 год, однако в 2014 – 2015 гг. изучаемый показатель ($p > 0,05$) несколько нарастал, а в 2016 – 2017 гг. снижался ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим временным интервалом. Присутствие в моче дрожжеподобных грибов рода *Candida* достоверно ($p > 0,05$) не отличалось в исследуемые периоды, и их паттерн был представлен: *C. tropicalis*, *C. albicans* (по 3,2%), *C. glabrata* (1,0%), *C. krusei* (0,8%) (рис. 2).

Анализируя видовой спектр *Enterococcus spp.*, необходимо отметить, что он варьировался незначительно ($p > 0,05$) в исследуемый период (рис. 3). Однако недифференцированные виды энтерококков достоверно ($p < 0,05$) реже регистрировали в 2012 – 2013 гг. по сравнению с 2014 – 2015 гг. В 2016 – 2017 гг. изучаемый показатель был равнозначен 2010 – 2011 гг. (30,3% и 30,4% соответственно).

Некlostридиальные анаэробные бактерии (НАБ) не верифицируются в моче при стандартном бактериологическом исследовании. При использовании питательных сред для этих бактерий и анаэробных условий культивирования микроорганизмы данного кластера обнаруживались в моче у большинства пациенток с РНИНМП (рис. 4), а частота их обнаружения колебалась от 94,1% (2016 – 2017 гг.) до 99,1% (2010 – 2011 гг.).

За исследуемый период таксономическая структура НАБ была представлена 10 – 13 родами (*Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Actinomyces spp.*). Доминирующими родами в исследуемый период являлись *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.* Обнаружение *Peptostreptococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.* в исследуемый период варьировалось незначительно ($p > 0,05$). Однако для 7 таксонов были обнаружены достоверные различия ($p < 0,05$) по исследуемому признаку (табл. 1).

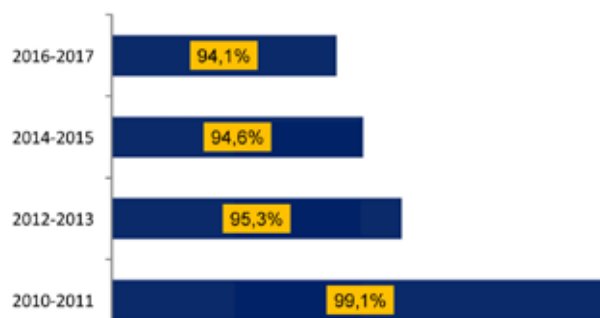


Рисунок 4. Частоты обнаружения НАБ в моче
Figure 4. Detection frequency of NAB in urine

В моче пациенток с РНИНМП в динамике исследования снижались частоты обнаружения ($p < 0,05$) *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* Изучаемый показатель был достоверно ($p < 0,05$) выше в 2010 – 2011 гг. Для *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Megasphaera spp.* наблюдалась противоположная тенденция со значимым ($p < 0,05$) нарастанием в 2016 – 2017 гг., хотя с 2010 по 2015 год частота обнаружения этих таксонов колебалась незначительно ($p > 0,05$).

В исследуемый период времени частоты обнаружения в моче КОС достоверно не отличались ($p > 0,05$), но в 2016 – 2017 гг. их регистрировали

Таблица 1. Сравнение частот обнаружения отдельных родов НАБ в моче

Table 1. Comparison of detection frequencies of NAB genera in urine

| Микроорганизмы <i>Microorganisms</i> | Частоты обнаружения (%) <i>Detection frequencies (%)</i> | | | |
|---|---|-------------|-------------|-------------|
| | 2010 – 2011 | 2012 – 2013 | 2014 – 2015 | 2016 – 2017 |
| <i>Lactobacillus spp.</i> | 73,0* | 65,4 | 62,2 | 53,2 |
| <i>Eubacterium spp.</i> | 66,1* | 44,9 | 43,2 | 40,8 |
| <i>Peptococcus spp.</i> | 62,6* | 50,5 | 42,3 | 33,7 |
| <i>Propionibacterium spp.</i> | 60,0* | 35,5 | 41,4 | 38,5 |
| <i>Bacteroides spp.</i> | 9,6 | 5,6 | 4,5 | 19,5* |
| <i>Veillonella spp.</i> | 4,3 | 9,3 | 9,9 | 17,2* |
| <i>Megasphaera spp.</i> | 1,7 | 2,8 | 4,5 | 16,6* |

Примечание: * $p < 0,05$

Note: * $p < 0,05$

реже ($p < 0,05$) по сравнению с 2014 – 2015 гг. За восьмилетний период исследования паттерн КОС был представлен *S. epidermidis* (38,9%), *S. haemolyticus* (18,3%), *S. warneri* (10,8%), *S. lentus* (10,4%), *S. saprophyticus* (4,2%), *S. coagulans* (2,0%), *S. xylosus* (1,0%). *Corynebacterium spp.* значительно чаще ($p < 0,05$) выделяли из мочи в 2010 – 2011 гг. (рис. 5), в период 2012 – 2017 гг. достоверных отличий в частотах обнаружения данных микроорганизмов не обнаружено ($p > 0,05$).

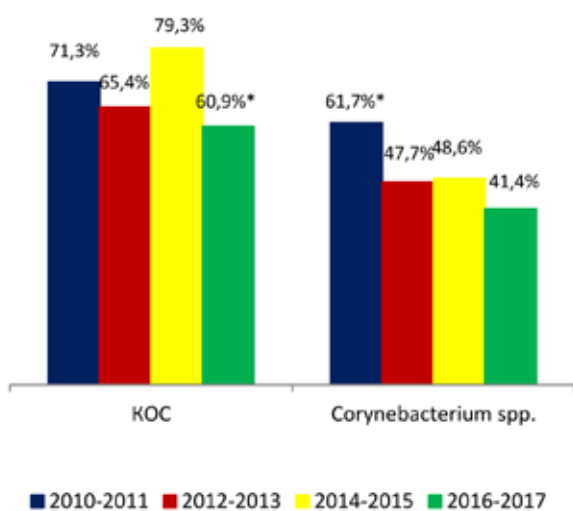


Рисунок 5. Частоты обнаружения КОС и *Corynebacterium spp.* в моче (* $p < 0,05$)

Figure 5. Coagulase-negative staphylococci and *Corynebacterium spp.* detection frequencies in urine (* $p < 0,05$)

При анализе средних уровней бактериурии в исследуемый период значимых отличий для

большинства таксонов микроорганизмов, выделенных из мочи пациенток с РНИНМП, не выявлено ($p > 0,05$). Исключение составили *Candida spp.*, средний уровень бактериурии которых в 2012 – 2015 гг. был достоверно выше по сравнению с другими временными интервалами. В 2012 – 2013 гг. изучаемый показатель для КОС был выше ($p < 0,05$) по сравнению с 2010 – 2011 гг. и 2014 – 2017 гг. Обращают на себя внимание верхние квартили бактериурии, которые для большинства таксонов были $\geq 10^{3,0}$ КОЕ/мл (табл. 2).

Таким образом, за период 2010 – 2017 гг. микробиота мочи пациенток с РНИНМП характеризовалась определенным постоянством микробных паттернов с различными вариантами микробных композиций, но с преобладанием (94,1% – 99,1%) анаэробно-аэробных.

За анализируемый период (2010 – 2017 гг.) проведено изучение антибиотикорезистентности (АБР) различных таксонов микробиоты, выделенной из мочи пациенток с РНИНМП. АБР *E. coli* к основному препарату для лечения РНИНМП фосфомицину к 2017 году значительно ($p < 0,05$) нарастала с 25,7% до 48,9%, а других представителей этого семейства, наоборот, снижалась ($p < 0,05$) (рис. 6).

К 2017 году значительно ($p < 0,05$) увеличивалась частота обнаружения штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС (рис. 7). Для других представителей семейства *Enterobacteriaceae* изучаемый показатель был также стабильно высок со значительным увеличением в 2015 – 2017 гг. по сравнению с аналогичными показателями в 2010 – 2011 гг.

Антибиотикорезистентность *Enterococcus spp.* к фосфомицину колебалась от 27,8% в 2010 – 2011 гг. до 30,1% в 2016 – 2017 гг. со значимым ($p < 0,05$) нарастанием показателя в 2012 – 2013 гг.

Таблица 2. Уровни бактериурии
Table 2. Bacteriuria Levels

| Микроорганизмы Microorganisms | Средний уровень бактериурии (lg КОЕ/мл) Average bacteriuria level (lg CFU/ml) | | | |
|---|--|---------------|-------------|--------------|
| | 2010 – 2011 | 2012 – 2013 | 2014 – 2015 | 2016 – 2017 |
| <i>E. coli</i> | 4,6 [2; 7] | 4,0 [2; 6] | 5,0 [2; 6] | 4,8 [2; 7,5] |
| Другие энтеробактерии Other enterobacteria | 4,2 [2; 8] | 4,3 [2; 7] | 5,2 [2; 7] | 4,6 [2; 8] |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 2,2 [2; 4] | 2,0 [2; 3,5] | 2,0 [2; 3] | 2,8 [2; 6,5] |
| <i>S. aureus</i> | 2,6 [2; 5] | 2,0 [2; 3] | 2,5 [2; 4] | 2,6 [2; 4,5] |
| <i>Candida spp.</i> | 2,0 [2; 2] | 3,0 [2; 4]* | 3,0 [2; 5]* | 2,3 [2; 4] |
| КОС / CNS | 2,4 [2; 5] | 3,5 [2; 5,5]* | 2,0 [2; 3] | 2,3 [2; 5,5] |
| <i>Corynebacterium spp.</i> | 2,0 [2; 3] | 2,5 [2; 4] | 2,0 [2; 3] | 2,4 [2; 4,5] |
| НАБ / NAB | 2,8 [2; 6] | 3,0 [2; 5] | 2,3 [2; 4] | 2,4 [2; 5,5] |

Примечания: 1) КОС — коагулазо-отрицательные стафилококки; НАБ — неклостридиальные анаэробные бактерии. 2) * — $p < 0,05$
Notes: 1) CNS — coagulase-negative staphylococci; NAB — non-clostridial anaerobic bacteria. 2) * — $p < 0,05$

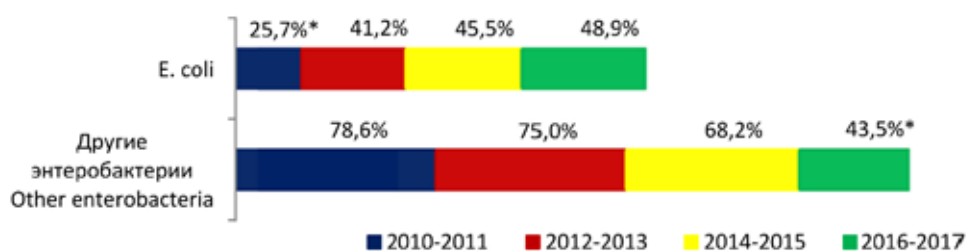


Рисунок 6. Динамика антибиотикорезистентности энтеробактерий к фосфомицину (* $p < 0,05$)
Figure 6. Dynamics of enterobacteria fosfomycin antibiotic resistance (* $p < 0,05$)

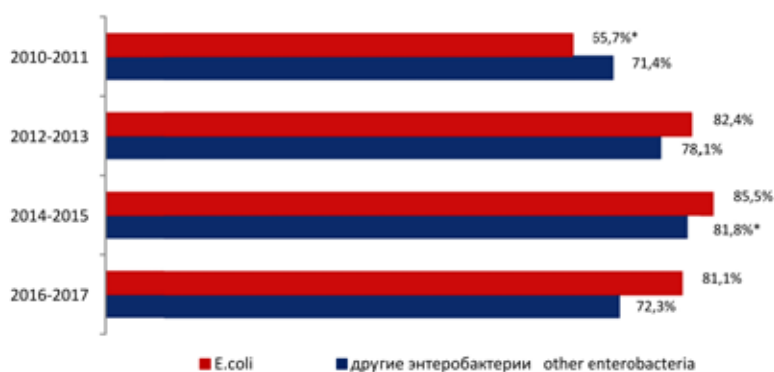


Рисунок 7. Частоты обнаружения энтеробактерий, продуцирующих БЛРС (* $p < 0,05$)
Figure 7. Detection frequency of extended-spectrum b-lactamase producing enterobacteria (* $p < 0,05$)

по сравнению с аналогичными в 2010 – 2011 гг. (рис. 8).

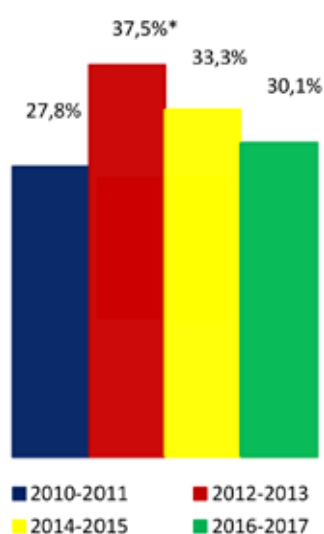


Рисунок 8. Динамика антибиотикорезистентности *Enterococcus spp.* к фосфомицину (* $p < 0,05$)
Figure 8. Dynamics of *Enterococcus spp.* fosfomycin antibiotic resistance (* $p < 0,05$)

При анализе АБР обширного кластера КОС (рис. 9) выявлены следующие тенденции: изучаемый признак значимо ($p < 0,05$) нарастал к 2017 году для фосфомицина, амикацина и фузидина и снижался ($p < 0,05$) для амоксициллин/клавулановой кислоты и некоторых карбапенемов.

Для представителей НАБ (рис. 10) выявлено снижение АБР к фосфомицину ($p < 0,05$), амоксициллин/клавулановой кислоте ($p > 0,05$), имипенему ($p < 0,05$) и значимое ($p < 0,05$) нарастание к меропенему и эртапенему.

Обсуждение

По поводу этиологической структуры РНИМП опубликовано достаточно большое количество работ с основным фокусом исследователей на представителях семейства *Enterobacteriaceae* [9, 10]. Мы никоим образом не игнорируем их роль в манифестации заболевания. Но возникает вопрос, а если только энтеробактерии причастны к развитию заболевания, то почему в течение десятилетий не намечается даже намек на прогресс в лечении этой сложной когорты пациентов? Почему микро-

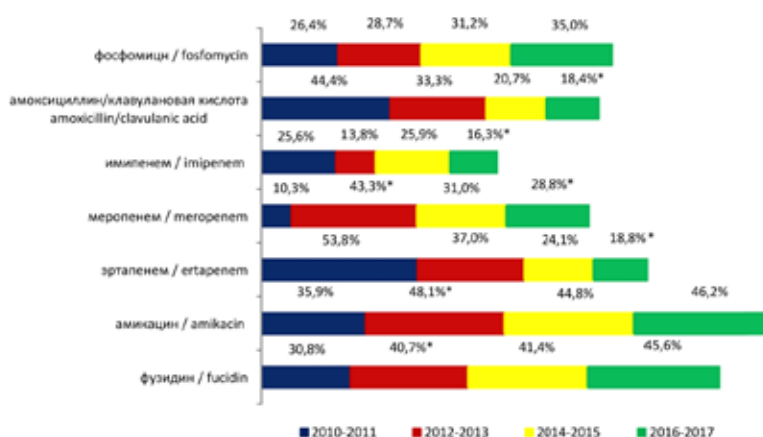


Рисунок 9. Динамика антибиотикорезистентности КОС (* $p < 0,05$)
Figure 9. Dynamics of coagulase-negative staphylococci antibiotic resistance (* $p < 0,05$)

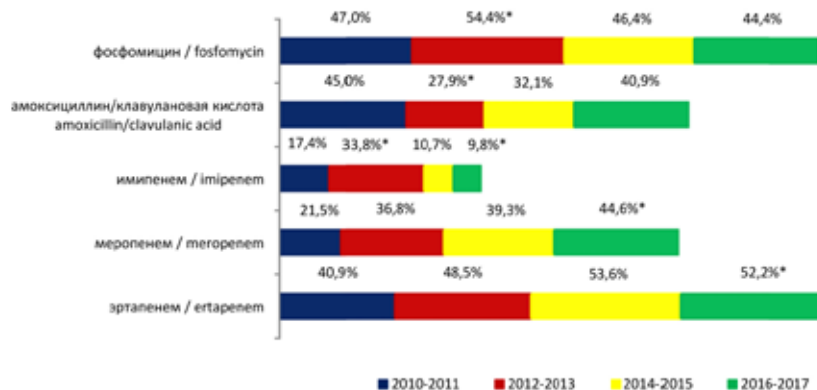


Рисунок 10. Динамика антибиотикорезистентности НАБ (* $p < 0,05$)
Figure 10. Dynamics of non-clostridial anaerobic bacteria antibiotic resistance (* $p < 0,05$)

мир снова и снова побеждает человека даже в таком «не сложном» вопросе как этиологическая структура РНИММП? Может быть, дело не только в бактериях и в их фантастической пластичности и приспособлению к макроорганизму, к антибактериальным препаратам, к тонким взаимоотношениям с иммунной системой и т.д. Видимо, основная проблема заключается в тех позициях, на которых стоит исследователь, занимающийся изучением данной проблемы. Невозможно рассматривать этиологическую структуру РНИММП, изолированно, в отрыве от микробиоты нашего организма в целом. Ведь сфокусировавшись только на строго определенной группе микроорганизмов (каузативные уропатогенны) за «кадром» остаются просто миры микроорганизмов, видовое разнообразие которых включает более 1000 видов с общим количеством генов более 3 миллионов [11–14].

Самую многочисленную (70,0%) нишу в макроорганизме по качественному признаку зани-

мает кишечник [15]. Его эпителиальные барьеры допускают возможность транслокации условно-патогенных микроорганизмов (заметьте всех, а не только энтеробактерий) в другие биотопы с дальнейшим дебютом воспаления. Причем работы некоторых исследователей [16, 17] свидетельствуют о том, что острый цистит хорошо вписывается в эту схему и мочевой микробиом в условиях острого цистита находится в дисбиотическом состоянии, тем самым вызывая воспаление мочевого пузыря и пиурию. Поэтому изучение этиологической структуры РНИММП связано с тем, на каких позициях инфицирования органов мочевой системы мы стоим. На восходящем пути или эндогенном (с гематогенной и лимфогенной транслокацией условно-патогенных микроорганизмов), или мы понимаем, что мочевой пузырь имеет свою микробиоту и возникшие дисбиотические изменения могут приводить к манифестации острого процесса? Полученные нами дан-

ные о микст-инфекции у пациенток с РНИМП ложатся в канву двух последних предположений. В данном контексте уместно процитировать авторов монографии «Urinary tract infection» (2017) К.А. Kline и А.Л. Lewis «...Мы предполагаем, что будущие исследования осветят ранее недооцененную роль полимикробной микробиоты в мочевых путях» [18].

В свете полученных данных для расшифровки патогенеза ряда хронических заболеваний макроорганизма активно изучается понятие «микробиота — кишечник — мозг» [19, 20]. Данная ось многофункциональная и включает в себя иммунные, эндокринные и нейрогуморальные пути. Однако абсолютно не изучена ось «микробиота — кишечник — органы мочевой системы». И если для кишечника уже сделаны попытки описания функционального ядра микробиоты с концепцией филометаболического ядра [12, 21–25], то для органов мочевой системы нет даже попыток в этом направлении.

Обсуждая вопросы АБР уропатогенов необходимо отметить, что данные во многих исследованиях разнонаправлены, что, по-видимому, связано с контингентом обследуемых и с множеством входящих факторов, в частности, длительности заболевания, количества рецидивов в год, количества курсов АБТ и т.д. Полученные нами результаты об АБР различных таксонов микробиоты, выделенных из мочи пациенток с РНИМП мы ни в коем случае не экстраполируем на другие центры, так как исследуемая когорта пациенток была сложной, в первую очередь, с анамнестических позиций. Проведенная работа еще раз подчеркивает сложность ведения данной когорты женщин, некую тупиковую ситуацию в плане проведения эффективной АБТ и ставит ряд вопросов, касающихся наших стереотипов

об этиологической структуре заболевания, его патогенезе и «эффективности» эмпирического антибактериального лечения данной патологии.

Выводы

1. У пациенток с РНИМП (2010 – 2017 гг.) в большинстве случаев в моче регистрируют аэробно-анаэробные бактериальные ассоциации. Частота обнаружения *E.coli* колеблется около 50,0%.

2. С 2010 по 2017 год в моче значимо ($p < 0,05$) снижаются частоты обнаружения *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, и повышаются *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Megasphaera spp.* Данные изменения микробных паттернов мочи могут быть следствием антибактериальной терапии, а также дисбиотических изменений в близлежащих биотопах, в частности кишечнике.

3. Средние уровни бактериурии для представителей грампозитивной флоры и неклостридиальных анаэробов колебались от 10^2 до $10^{2,8}$ КОЕ/мл. Однако верхний размах (верхний квартиль) уровней бактериурии для основных таксонов микробиоты был $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

4. На протяжении 8 лет значимо ($p < 0,05$) нарастает антибиотикорезистентность *E.coli* к фосфомицину (48,9%) по сравнению с аналогичными показателям в 2010 году (25,7%) и снижается к 2017 году (43,5%) для других представителей семейства *Enterobacteriaceae* также по сравнению с 2010 годом (78,6%).

5. В течение 8 лет значимо ($p < 0,05$) увеличивается (81,1%) частота обнаружения штаммов *E. coli*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра по сравнению с показателями 2010 года (65,7%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевяков М.А. Иммунотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и ее эффективность. *Урология*. 2013;2:98-102. eLIBRARY ID: 19049071
2. Schaeffer AJ, Matulewicz RS, Klumpp DJ. Infections of the Urinary Tract. In Wein AJ, et al, editors, *Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition*. Philadelphia: Elsevier-Saunders. 2016
3. *Guidelines on urological infections*. EAU. 2019; 1374.
4. Меньшиков В.В. *Методики клинических лабораторных исследований*. М.: Лабора; 2009.
5. *Клинические рекомендации «Бактериологический анализ мочи»*. М.;2014.
6. Патент РФ № 2452774 «Способ определения бактериологической обсемененности мочи, секрета предстательной железы, эякулята» (Бюл. №16, 2012 г.). Авторы: Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А. [и др.].

REFERENCES

1. Shevyakov M.A. Immunotherapy of infectious and inflammatory diseases of the urinary tract and its effectiveness. *Urologia*. 2013;2:98-102 (In Russ.). eLIBRARY ID: 19049071
2. Schaeffer AJ, Matulewicz RS, Klumpp DJ. Infections of the Urinary Tract. In Wein AJ, et al, editors, *Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition*. Philadelphia: Elsevier-Saunders. 2016
3. *Guidelines on urological infections*. EAU. 2019; 1374.
4. Menshikov V.V. *Methods of clinical laboratory research*. М.: Lab; 2009: 880. (In Russ.).
5. *Clinical recommendations «Bacteriological analysis of urine»*. М.;2014. (In Russ.).
6. RF patent No. 2452774 «Method for determining bacteriological contamination of urine, prostate secretion, ejaculate» (Bull. No. 16, 2012). Authors: Naboka Y.L., Kogan M.I., Gudima I.A. [and etc.]. (In Russ.).

7. *Methodological guidelines 4.2.18990-04 Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs.* М.; 2004.
8. *Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. Clinical recommendations. Enlarged meeting of the interregional association of microbiology and antimicrobial chemotherapy (05.22.2015).* М.; 2015. (In Russ.).
9. Синякова, Л.А. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей – междисциплинарная проблема. *Медицинский совет.* 2014;9:100-102. eLIBRARY ID: 22411056
10. Палагин И.С., Сухоруклова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Мути́н М.Ю., Стребкова В.В., Тапальский Д.В., Ами́нева П.Г., Ветохина А.В., Сухорева М.В., Иванова И.А., Валиуллина И.Р., Лавриненко А.В., Частоедова А.Н., Широкова Т.М., Варибрус Е.В., Васильева И.Р., Доманская О.В., Беккер Г.Г., Кульчавеня Е.В., Плугин П.С., Попова Л.Д., Елохина Е.В., Коган М.И., Набока Ю.Л., Жестков А.В., Лямин А.В., Хуснутдинова Т.А., Шипицына Е.В., Булкин А.Н., Москвитина Е.Н., Никифоровская Н.Н., Малев И.В., Варганова А.Н., Мартыанова Н.М., Быконя С.А., Волковская И.В., Малявин А.И., Сидорова Р.К., Хайдаршина Н.Э., Шамаева С.Х., Портнягина У.С., Ершова М.Г. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси, Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «ДАРМИС-2018». *Урология.* 2020;1:19-31. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.19-31>
11. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355-9. <https://doi.org/10.1126/science.1124234>
12. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
13. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, Versalovic J, Young V, Finlay BB. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe.* 2012;12(5):611-22. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.10.012>
14. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38(5):996-1047. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12075>
15. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
16. Yildirim S, Shoskes D, Kulkarni S, Laguna P. Urinary microbiome in uncomplicated and interstitial cystitis: is there any similarity? *World J Urol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03099-x>
17. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Джалагония К.Т., Черницкая М.Л., Иванов С.Н. Микробиота мочи и толстого кишечника у женщин с рецидивирующей неосложненной инфекцией нижних мочевых путей. *Вестник урологии.* 2019;7(2):59-65. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-59-65>
18. Mulvey MA, Klumpp D.J., Stapleton A.E. *Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management.* Washington, 2017.
19. Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy.* 2011;1(1):36-42. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2011.1.1.36>
20. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14105-25. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14105>
21. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affour-
7. *Methodological guidelines 4.2.18990-04 Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs.* М.;2004. (In Russ.).
8. *Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. Clinical recommendations. Enlarged meeting of the interregional association of microbiology and antimicrobial chemotherapy (05.22.2015).* М.;2015. (In Russ.).
9. Sinyakova, L.A. Recurrent urinary tract infection is a cross-disciplinary problem. *Medical advice.* 2014;9:100-102. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22411056
10. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dehnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. The state of antibiotic resistance of causative agents of community-acquired urinary tract infections in Russia, Belarus, and Kazakhstan: the results of the multicenter international study «DARMIS-2018». *Urology.* 2020;1:19-31. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.19-31>
11. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355-9. <https://doi.org/10.1126/science.1124234>
12. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
13. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, Versalovic J, Young V, Finlay BB. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe.* 2012;12(5):611-22. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.10.012>
14. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38(5):996-1047. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12075>
15. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
16. Yildirim S, Shoskes D, Kulkarni S, Laguna P. Urinary microbiome in uncomplicated and interstitial cystitis: is there any similarity? *World J Urol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03099-x>
17. Naboka Y.L., Gudima I.A., Dzhalaconiya K.T., Chernitskaya M.L., Ivanov S.N. Urine and colon microbiota in patients with recurrent uncomplicated lower urinary tract infection. *Urology Herald.* 2019;7(2):59-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-59-65>
18. Mulvey MA, Klumpp D.J., Stapleton A.E. *Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management.* Washington, 2017.
19. Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy.* 2011;1(1):36-42. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2011.1.1.36>
20. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14105-25. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14105>
21. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affour-

20. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14105-25. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14105>
21. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480-4. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
22. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220-30. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
23. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain [The human intestinal microbiota]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34 Suppl 1:S7-15. French. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70015-4](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70015-4)
24. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013;62(1):146-58. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301805>
25. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины.* 2015;40:12-34. eLIBRARY ID: 24210498
- tit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480-4. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
22. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220-30. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
23. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain [The human intestinal microbiota]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34 Suppl 1:S7-15. French. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70015-4](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70015-4)
24. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013;62(1):146-58. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301805>
25. Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya. The phylometabolic core of the microbiota of the intestine. *Almanac of clinical medicine.* 2015;40:12-34. (In Russ.). eLIBRARY ID: 24210498

Сведения об авторах

Information about the authors

Юлия Лазаревна Набока – д.м.н., профессор; заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-0937-4573
e-mail: nula33@mail.ru

Анна Константиновна Алькина – студентка ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-2724-4000
e-mail: alkinann@yandex.ru

Михаил Иосифович Коган – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-1710-0169
e-mail: dept_kogan@mail.ru

Ирина Александровна Гудима – к.м.н., доцент; доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0003-0995-7848
e-mail: nagu22@mail.ru

Халид Сулейманович Ибишев – д.м.н., доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-2954-842X
e-mail: lbishev22@mail.ru

Ксения Теймурзовна Джалагония – ассистент кафедры микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0003-4668-8704
e-mail: 7kseka7@mail.ru

Марина Леонидовна Черницкая – к.м.н.; доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-3368-5240
e-mail: marrizel@gmail.com

Yulia L. Naboka – M.D., Dr.Sc. (M), Full Prof.; Head, Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-0937-4573
e-mail: nula33@mail.ru

Anna K. Alkina – Student, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-2724-4000
e-mail: alkinann@yandex.ru

Mikhail I. Kogan – Honored Scientist of Russian Federation, M.D., Dr.Sc. (M), Full Prof.; Head, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-1710-0169
e-mail: dept_kogan@mail.ru

Irina A. Gudima – M.D., Cand.Sc.(M); Assoc. Prof. (Docent); Assoc. Prof., Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0003-0995-7848
e-mail: nagu22@mail.ru

Khalid S. Ibishev – M.D., Dr.Sc. (M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-2954-842X
e-mail: lbishev22@mail.ru

Ksenia T. Jalagoniya – M.D.; Assist., Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0003-4668-8704
e-mail: 7kseka7@mail.ru

Marina L. Chernitskaya – M.D., Cand.Sc.(M); Assist. Prof., Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-3368-5240
e-mail: marrizel@gmail.com