



Особенности микробного пейзажа мочи у детей Рязани и Рязанской области с инфекциями мочевыводящих путей

Н.А. Белых¹, С.В. Терещенко², Н.А. Анিকেева¹, С.С. Кантулис¹, Н.А. Садомская², Н.Н. Фокичева²

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Рязань

² ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11»; Россия, г. Рязань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение спектра уропатогенов и фенотипов их чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) при инфекциях мочевыводящих путей (ИМВП) у детей Рязани и Рязанской области.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный локальный лабораторный мониторинг микрофлоры мочи с определением ее чувствительности к АМП у 111 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, получавших консервативное лечение по поводу ИМВП в 2020 г. Среди обследованных было 75 (67,6%) девочек и 36 (32,4%) мальчиков. Выделение и видовая идентификация возбудителей производились из образцов мочи, собранных в стерильные одноразовые пластиковые контейнеры до начала антимикробной терапии. Материал доставлялся на исследование в течение 2 ч от момента сбора. Для определения чувствительности микроорганизмов к АМП применяли фенотипический диско-диффузионный метод и аналитический метод инактивации карбапенемов.

Результаты. Доминирующими возбудителями ИМВП являлись *Escherichia coli* (50,4%) и *Klebsiella pneumoniae* (14,4%). Детерминанты резистентности выявлены у 9,0% и 2,7% уроштаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* и соответственно. Основным механизмом резистентности стала продукция плазмидных β-лактамаз расширенного спектра. В отношении *E. coli* наибольшую активность демонстрировали цефалоспорины III–IV поколения, аминогликозиды, фосфомицин (100%), нитрофурантоин (91,3%) и защищенные аминопенициллины (76,1–86,9%). В отношении *K. pneumoniae* высокую активность проявляли цефалоспорины III–IV поколения и аминогликозиды (100%). Против всех резистентных возбудителей отмечена наибольшая активность цефоперазон-сульбактама, меропенема, имипенема, аминогликозидов (100%), а также тигециклина, нитрофурантоина и фосфомицина против резистентной *E. coli*.

Заключение. В Рязанской области у детей с ИМВП из мочи высевались преимущественно грамотрицательные бактерии (85,6%), среди которых доминировали представители порядка *Enterobacteriales* (81,1%). Детерминанты резистентности к АМП среди данных уроштаммов выявлялись относительно редко (17,8%), все они относились к продуцентам ESBL класса А. Найденные особенности антибиотикорезистентности уропатогенных штаммов энтеробактерий, с одной стороны, позволяют использовать β-лактамы антибиотиков при эмпирической стартовой терапии, с другой — определяют необходимость внедрения персонализированного подхода к выбору АМП.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, дети, инфекции мочевыводящих путей, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Вклад авторов: Белых Н.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Терещенко С.В. — сбор клинического материала, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Анিকেева Н.А. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Кантулис С.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала; Садомская Н.А., Фокичева Н.Н. — сбор клинического материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Белых Н.А., Терещенко С.В., Анিকেева Н.А., Кантулис С.С., Садомская Н.А., Фокичева Н.Н. Особенности микробного пейзажа мочи у детей Рязани и Рязанской области с инфекциями мочевыводящих путей. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 48–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-48-53



Urine Microbial Landscape in Children with Urinary Tract Infections in Ryazan and Ryazan Region

N.A. Belykh¹, S.V. Tereschenko², N.A. Anikeeva¹, S.S. Kantutis¹, N.A. Sadowskaya², N.N. Fokicheva²

¹ I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, Russian Federation 390026

² City Clinical Hospital No.11; 26/17 Novoselov Str., Ryazan, Russian Federation 390037

ABSTRACT

Study Objective: To study a spectrum of uropathogens and their sensitivity to antimicrobials in urinary tract infections (UTIs) in children in Ryazan and Ryazan Region.

Белых Наталья Анатольевна — д. м. н., заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 2199-6358. <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>. E-mail: nbelyh68@mail.ru

Терещенко Софья Викторовна — заведующая бактериологической лабораторией, врач-бактериолог ГБУ РО «ГКБ № 11». 390037, Россия, г. Рязань, ул. Новосёлов, д. 26/17. eLIBRARY.RU SPIN: 1010-7818. <https://orcid.org/0000-0002-0532-998X>. E-mail: tereshhenko-72@bk.ru (Окончание на с. 49.)

Study Design: retrospective study.

Materials and Methods. We conducted a retrospective local laboratory monitoring of urinary microflora and analysed its sensitivity to antimicrobials in 111 patients aged 2 months to 17 years old who were undergoing traditional UI therapy in 2020. The study group comprised 75 (67.6%) girls and 36 (32.4%) boys. Pathogen isolation and type identification were performed using urine specimens collected in sterile disposable plastic containers prior to antimicrobial therapy. Material was delivered for analysis within 2 hours from collection. For testing of pathogen sensitivity to antimicrobials, we used the phenotyping diffusion test and an analytical test for carbapenems inactivation.

Study Results. Prevailing causative agents of UIs were *Escherichia coli* (50.4%) and *Klebsiella pneumoniae* (14.4%). Resistance determinants were found in 9.0% and 2.7% of *E. coli* and *K. pneumoniae* urological strains, respectively. The main mechanism of resistivity was production of wide spectrum plasmid β -lactamases. The highest activity in *E. coli* was demonstrated by generation III–IV cephalosporins, aminoglycosides, fosfomicin (100%), nitrofurantoin (91.3%), and aminopenicillins (76.1–86.9%). For *K. pneumoniae*, generation III–IV cephalosporins and aminoglycosides were most potent (100%). All resistant pathogens were sensitive to cefoperazone sulbactam, meropenem, imipenem, aminoglycosides (100%); tigecycline, nitrofurantoin, and fosfomicin were most potent against *E. coli*.

Conclusion. Children with UIs in Ryazan Region had mostly gram-negative bacteria in their urine (85.6%), *Enterobacteriales* (81.1%) being a prevailing type. Antimicrobials resistance determinants were quite rare (17.8%) in these urine isolates; all of them were class A ESBL producers. These characteristic features of antibiotic resistance of uropathogenic enterobacteria strains allow using β -lactam antibiotics in empiric initial treatment and emphasizing the need in patient-specific selection of antimicrobials.

Keywords: antibacterial therapy, antibiotic resistance, children, urinary tract infections, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Contributions: Belykh, N.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Tereschenko, S.V. — clinical material collection, statistical data processing, text of the article; Anikeeva, N.A. — data analysis and interpretation, text of the article; Kantutis, S.S. — review of thematic publications, clinical material collection; Sadomskaya, N.A. and Fokicheva, N.N. — clinical material collection.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Belykh N.A., Tereschenko S.V., Anikeeva N.A., Kantutis S.S., Sadomskaya N.A., Fokicheva N.N. Urine Microbial Landscape in Children with Urinary Tract Infections in Ryazan and Ryazan Region. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 48–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-48-53

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) — группа микро-но-воспалительных заболеваний, при которых в большинстве случаев требуется назначение антибиотикотерапии. Среди госпитализированных детей раннего возраста с лихорадкой ИМВП встречаются в 10–15% случаев.

Девочки страдают ИМВП чаще, что связано с анатомо-физиологическими особенностями организма [1, 2]. По данным Американской академии педиатрии, для лечения ИМВП у детей рекомендована антимикробная терапия, препаратами выбора являются защищенные аминопенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота), ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол) или цефалоспорины II–III поколений, а также уреидопенициллины [3, 4].

Спектр микрофлоры, выделяемой при ИМВП, многообразен и зависит от возраста, пола, пути инфицирования и формы заболевания. Энтеробактерии, стафилококки и энтерококки — наиболее частые возбудители инфекции мочевой системы. Совокупный удельный вес энтеробактерий (с доминированием среди них *Escherichia coli*), энтерококков (преимущественно *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*) и стафилококков (главным образом *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus*) в структуре этиологических агентов неспецифических уроинфекций достигает 90–95%, они ассоциируются с развитием как цистита, так и пиелонефрита [5, 6]. Подобная закономерность связана с видовыми особенностями факторов уропатогенности указанных возбудителей [7–10].

По результатам исследования ДАРМИС, общая доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* при ИМВП составила 79,8%, из них *E. coli* выявлена у 61,4% пациентов [7].

Актуальность рационального выбора антимикробного препарата (АМП) при лечении ИМВП у детей обусловлена ростом антибиотикорезистентности урофлоры, даже при внебольничных заболеваниях [11–13].

Антибиотикорезистентность (АР) в современном мире — это глобальная проблема, она затрагивает интересы всего мирового сообщества и ставит под угрозу лечение многих инфекционных заболеваний. ВОЗ еще в 2001 году предложила Глобальную стратегию в отношении сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам. Резистентность к АМП подчеркивается в докладе ВОЗ (2014), имеет глобальный масштаб и представляет угрозу для жизни и здоровья детей и подростков [14, 15]. Согласно оценкам международных экспертов, АР является причиной более 700 тыс. смертельных случаев ежегодно (в т. ч. в Европе — 22 тыс. случаев). Предполагается, что к 2050 году эта цифра может увеличиться до 10 млн человек [15]. Опубликованный в 2016 году глобальный метаанализ, посвященный АР уропатогенов у детей, включает 58 исследований и около 78 тыс. штаммов *E. coli*. Он показал, что АР существенно выше в странах безрецептурной продажи АМП, чем в государствах, где антибиотики продаются строго по рецепту. Штаммы *E. coli*, выделенные из мочевых путей у детей, которые ранее получали АМП, имели более высокий уровень АР, которая сохранялась на протяжении 6 месяцев [8]. Обращают на себя внимание результаты исследования ДАРМИС (2017), свидетельствующие о росте резистентности к большинству АМП и среди внебольничных штаммов порядка *Enterobacteriales*, в частности *E. coli*, в России [7].

Мониторинг резистентности урофлоры носит многоцентровой международный характер. Например, исследование

Аникеева Наталья Александровна (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 5495-1140. <https://orcid.org/0000-0003-1103-2019>. E-mail: natasha782@inbox.ru

Кантутис Светлана Сергеевна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. <https://orcid.org/0000-0001-8617-0024>. E-mail: veta.1101@mail.ru

Садомская Надежда Александровна — заведующая педиатрическим отделением ГБУ РО «ГКБ № 11». Россия, г. Рязань, ул. Новосёлов, д. 26/17. eLIBRARY.RU SPIN: 6946-4201. <https://orcid.org/0000-0001-7337-6891>. E-mail: sadomskayan@list.ru

Фокичева Наталья Николаевна — к. м. н., заместитель главного врача по педиатрической помощи и параклинике ГБУ РО «ГКБ № 11». Россия, г. Рязань, ул. Новосёлов, д. 26/17. eLIBRARY.RU SPIN: 1856-4420. <https://orcid.org/0000-0002-8141-1949>. E-mail: fokichevann@bk.ru (Окончание. Начало см. на с. 48.)

ECO-SENS Project, проведенное на территории стран Европы и Канады, подтвердило предположение о существовании значительных географических отличий в уровне и характере АР микроорганизмов (МО). Например, частота выделения штаммов *E. coli*, резистентных к ко-тримоксазолу, колебалась от 12,2% в Великобритании до 25,7% в Испании, а к ципрофлоксацину — 0,6% и 14,7% соответственно [12].

В РФ в 2017 году принята Стратегия предупреждения АР на период до 2030 года. Ее целями являются предупреждение и ограничение АР на территории РФ [15]. Среди задач — обеспечение системного мониторинга распространенности АР и изучение механизмов ее возникновения.

В связи с существованием региональных отличий в уровне АР важно проведение локального мониторинга резистентности возбудителей ИМВП. Данные о структуре уропатогенов и их чувствительности к АМП при различных формах ИМВП были получены в ходе многоцентровых проспективных эпидемиологических исследований (УТИАР-I, УТИАР-II, АРМИД, АРИМБ), организованных Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Минздрава России [15].

Среди уропатогенов с детерминантами резистентности в настоящее время ведущее место занимают представители порядка *Enterobacterales*, являющиеся продуцентами плазмидных β -лактамаз расширенного спектра (ESBL класса А), обуславливающих устойчивость флоры к β -лактамам антибиотикам. Вызывает тревогу увеличение частоты выявления карбапенемаз, β -лактамаз, AmpC, комбинированных механизмов (ESBL + AmpC/MBL/OXA/KPC, комбинаций указанных механизмов резистентности к АМП с утратой поринов, изолированного варианта потери поринов, являющегося фенотипом резистентности ко всем β -лактамам, в т. ч. карбапенемам, в отсутствие продукции карбапенемаз) [15].

Таким образом, региональные исследования и мониторинг резистентности имеют большое значение для эффективной терапии ИМВП и профилактики осложнений, что определяет актуальность проведенной нами работы.

Цель исследования: изучить структуру уропатогенов и фенотипы их чувствительности к АМП при ИМВП у детей в Рязани и Рязанской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный локальный лабораторный мониторинг микробиологического пейзажа мочи с оценкой уровня чувствительности к АМП у 111 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, получавших консервативное лечение по поводу ИМВП в педиатрическом отделении ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11» (г. Рязань) в 2020 году. Среди обследованных было 75 (67,6%) девочек и 36 (32,4%) мальчиков.

Выделение и видовая идентификация возбудителей производились на базе бактериологической лаборатории ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11» (г. Рязань) из образцов мочи, собранных после предварительного туалета наружных половых органов в стерильные одноразовые пластиковые контейнеры до начала антимикробной тера-

пии. Материал доставлялся на исследование в течение 2 ч от момента сбора.

Исследование проводилось на микробиологическом анализаторе LabSystems iEMS Reader с использованием программы BACT, коммерческих тест-систем ENTERotest 16 (Erba Lachema, Чехия), аналитического хроматографического метода (Системы индикаторные бумажные для идентификации МО, фирма «Микроген», Россия) и иммунологического латексного метода для детекции антигенов стрептококков групп А, В, С и D (Oxoid Ltd., Великобритания).

Для определения категории чувствительности МО к АМП применяли фенотипический диско-диффузионный метод (ДДМ)¹ и аналитический метод инактивации карбапенемов². При лабораторном мониторинге полученных результатов по определению категорий чувствительности использована актуальная версия руководства EUCAST.

Клинически значимый рост учитывался при выявлении в образцах мочи представителей порядка *Enterobacterales* и неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) в любом количестве, поскольку при проведении скрининга на продукцию ESBL, AmpC и CPE (карбапенемазопродуцирующие штаммы энтеробактерий) обнаруживалась продукция клинически и/или эпидемиологически значимых механизмов резистентности, в т. ч. и в крайне низких титрах (менее 10^3 КОЕ/мл). Одной из причин детекции проблемных резистентных возбудителей (ПРВ) в крайне низких или низких титрах может являться их бессимптомное носительство [16].

При высеве других МО, например представителей рода стафилококков, стрептококков или грибов, клинически значимым титром признавалась микробная нагрузка $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы «Журнал микробиолога» (разработчик — ТОО «Восточная Корона»).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В микробном пейзаже урологической флоры из 204 проб мочи 111 детей регистрировался значительный удельный вес грамотрицательных МО — 85,6% (n = 95) — с абсолютным доминированием МО порядка *Enterobacterales* как в общем спектре флоры — 81,1% (n = 90), так и внутри грамотрицательной группы — 94,7% (n = 90) (табл. 1).

Доминирующим возбудителем являлась *E. coli* как в целом в этиологической структуре возбудителей ИМВП (50,4%), так и в группе энтеробактерий (порядок *Enterobacterales*) (62,2%). Доминантом бактериурии у детей с ИМВП была *E. coli* без детерминант резистентности, она высевалась в 41,4% от общего спектра МО. Частота встречаемости детерминант резистентности внутри вида *E. coli* составила 9,0%: *E. coli* ESBL — 8,1%, *E. coli* ESBL + АГМф (АГМф — аминокликозид-модифицирующие ферменты, обуславливающие неэффективность группы аминокликозидов) — 0,9%.

Второе место по распространенности занимала *K. pneumoniae*, составляя 14,4% в общем спектре МО и 17,7% среди порядка *Enterobacterales*. Детерминанты резистентности детектированы у 2,7% штаммов данного вида ПРВ: *K. pneumoniae* ESBL — 1,8%, *K. pneumoniae* ESBL + плазмидные AmpC — 0,9%.

¹ Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 10.0, 2020. URL: <http://www.eucast.org> (дата обращения — 10.10.2021).

² Руководство EUCAST по выявлению механизмов резистентности и резистентности, имеющей особое клиническое и/или эпидемиологическое значение. Версия 2.0, июль 2017 г. URL: <http://old.antibiotic.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-guideline-on-detection-of-resistance-mechanisms-2.0-rus.pdf> (дата обращения — 10.10.2021).

Спектр флоры, высеваемой из мочи детей с инфекциями мочевыводящих путей в 2020 г.
Flora in urine of children with urinary tract infections in 2020

Таксономическая принадлежность микроорганизмов (МО) / Taxonomic nomenclature of microorganisms (MO)	Число детей / No. of children (n = 111)	Удельный вес в идентификационном спектре МО / Share in the identification spectrum of MOs, %	Удельный вес МО внутри порядка, группы, вида / MOs share in the rank, group, type, %
Грамотрицательные МО / Gram-negative MOs	95	85,6	–
<i>Enterobacterales</i>	90	81,1	94,7
<i>Escherichia coli</i> :	56	50,4	62,2
• <i>E. coli</i> ;	46	41,4	51,1
• <i>E. coli</i> ESBL класса А / <i>E. coli</i> ESBL, class A;	9	8,1	10,0
• <i>E. coli</i> ESBL класса А + АГМф / <i>E. coli</i> ESBL, class A + AGFe	1	0,9	1,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> :	16	14,4	17,7
• <i>K. pneumoniae</i> ;	13	11,7	14,4
• <i>K. pneumoniae</i> ESBL класса А / <i>K. pneumoniae</i> ESBL, class A;	2	1,8	2,2
• <i>K. pneumoniae</i> ESBL класса А + плазмидные AmpC / <i>K. pneumoniae</i> ESBL, class A + plasmid AmpC	1	0,9	1,1
<i>Enterobacter cloacae</i> complex:	10	9,0	11,1
• <i>E. cloacae</i> complex;	8	7,2	8,9
• <i>E. cloacae</i> complex ESBL класса А / <i>E. cloacae</i> complex ESBL, class A;	1	0,9	1,1
• <i>E. cloacae</i> complex ESBL класса А + АГМф / <i>E. cloacae</i> complex ESBL, class A + AGFe	1	0,9	1,1
<i>Proteus mirabilis</i> :	8	7,2	8,9
• <i>Morganella morganii</i> ;	6	5,4	6,7
• <i>M. morganii</i> ESBL класса А / <i>M. morganii</i> ESBL, class A;	1	0,9	1,1
• <i>P. mirabilis</i>	1	0,9	1,1
Неферментирующие грамотрицательные бактерии / Nonfermentable gram-negative bacteria :	5	4,5	100,0
• <i>P. aeruginosa</i> ;	4	3,6	80,0
• <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> complex	1	0,9	20,0
Грамположительные МО / Gram-positive MOs	16	14,4	–
<i>Candida albicans</i>	7	6,3	100,0
<i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. agalactiae</i> группы В) / <i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. agalactiae</i> , group B)	4	3,6	100,0
<i>Enterococcus</i> spp.:	3	2,7	100,0
• <i>E. faecium</i> ;	2	1,8	66,7
• <i>E. faecalis</i>	1	0,9	33,3
<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S. aureus</i>)	2	1,8	100,0

Примечание. Здесь и в таблице 2: АГМф — аминогликозид-модифицирующие ферменты, обуславливающие неэффективность группы аминогликозидов.

Note. Legend for Table 1 and Table 2: AGFe: aminoglycoside-modifying enzymes making aminoglycosides inefficient.

Реже выделялись *Enterobacter cloacae* complex и группа *Proteus mirabilis* (виды *P. mirabilis* и *Morganella morganii* объединены из-за их таксономической близости).

В единичных случаях у *E. coli* (n = 1) и *E. cloacae* complex ESBL (n = 1) встречались комбинированный механизм резистентности к β-лактамам АМП и продукция АГМф. У выявленной грамотрицательной флоры не детектирована продукция изолированных цефалоспоринов AmpC и карбапенемаз — MBL класса В, KPC класса А (карбапенемаз *K. pneumoniae*), группы OXA-48-подобных класса D.

Доля неферментирующих грамотрицательных бактерий в общем спектре составила 4,5%, они представлены в основном *P. aeruginosa* — 3,6%. Высев грамположительных МО получен

в 14,4% случаев, что в 5,6 раз меньше, чем грамотрицательных МО. Спектр грамположительных МО включал грибы *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae* группы В, *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus aureus*. Детерминанты резистентности, присущие грамположительной флоре (MRSA, М-фенотип, индуцибельный MLSB фенотип, VRE), не выявлены.

Детерминанты резистентности обнаружены у МО, относящихся к порядку *Enterobacterales* (n = 16): 17,8% среди всего порядка *Enterobacterales* (табл. 2) и 14,4% в общем спектре возбудителей ИМВП у детей. Продукция ESBL класса А определялась во всех случаях, и в трех из них выявлены комбинированные механизмы резистентности: ESBL + АГМф (*E. cloacae* complex, *E. coli*) и ESBL + плазмидные AmpC (*K. pneumoniae*).

Внутривидовая встречаемость продукции детерминант резистентности к антимикробным препаратам у микроорганизмов порядка *Enterobacteriales*, выделенных из мочи детей, n (%)

Intragroup incidence of antimicrobials resistance determinant production in *Enterobacteriales* isolated from children urine, n (%)

Механизмы резистентности / Mechanisms of resistance	Всего микроорганизмов / Total microorganisms (n = 90)	<i>Escherichia coli</i> (n = 56)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 16)	<i>Enterobacter cloacae</i> complex (n = 10)	Группа <i>Proteus mirabilis</i> (n = 8)
Отсутствие механизмов / No mechanisms	74 (82,2)	46 (82,1)	13 (81,2)	8 (80)	7 (87,5)*
Наличие механизмов / Mechanisms	16 (17,8)	10 (17,9)	3 (18,8)	2 (20)	1 (12,5)**
ESBL класса A / ESBL, class A:	16 (17,8)	10 (17,9)	3 (18,8)	2 (20)	1 (12,5)**
• ESBL класса A / ESBL, class A;	13 (14,5)	9 (16,1)	2 (12,5)	1 (10)	1 (12,5)**
• ESBL класса A + АГМф / ESBL, class A + AGFe;	2 (2,2)	1 (1,8)	0	1 (10)	0
• ESBL класса A + плазмидные AmpC / ESBL, class A + plasmid AmpC	1 (1,1)	0	1 (6,3)	0	0

* *Morganella morganii* и *Proteus mirabilis*.

** *Morganella morganii*.

* *Morganella morganii* and *Proteus mirabilis*.

** *Morganella morganii*.

Удельный вес комбинированных механизмов в общем идентификационном спектре порядка *Enterobacteriales* был незначительным — 3,3% (n = 3). Основным носителем приобремененных детерминант резистентности являлась *E. coli*, составившая в общем микробном пейзаже урологической флоры 9,0%, а среди порядка *Enterobacteriales* — 11,1% (n = 10).

Во всех случаях обнаружения механизмов резистентности использовался аналитический метод инактивации карбапенемов. В результате проведенного тестирования продуценты карбапенемаз среди представителей порядка *Enterobacteriales* не найдены. Однако данный метод не позволяет дифференцировать тип продукции карбапенемаз — MBL класса B, KPC класса A, группу OXA-48-подобных класса D, — но при этом эффективно выявляет факт гидролиза меропенема микроорганизмом.

Оценка активности АМП в отношении основных возбудителей ИМВП у детей продемонстрировала, что против *E. coli* с обычным фенотипом чувствительности 100% активны *in vitro* цефалоспорины III–IV поколения, аминогликозиды и фосфомицин. Для этого вида МО частота устойчивости к нитрофурантоину составила 8,7%, к пенициллину-ингибиторам ESBL — 13,1–23,9%, к ампициллину — 52,2%.

В отношении *E. coli*, обладающей детерминантами резистентности ESBL и ESBL + АГМф, оказались ожидаемо неэффективными незащищенные пенициллины, цефалоспорины I–IV поколения, монобактам (азтреонам), но отмечена высокая (100%) активность *in vitro* цефоперазон-сульбактама, карбапенемов, фосфомицина, нитрофурантоина, тигециклина, аминогликозидов (при отсутствии продукции АГМф). Уровень активности защищенных пенициллинов — 40–50%, что почти в 2 раза меньше в сравнении с таковой против *E. coli* без механизма резистентности.

Цефалоспорины III–IV поколения и аминогликозиды проявляли высокую активность (100%) в отношении *K. pneumoniae* с обычным фенотипом чувствительности. Показатель активности защищенных пенициллинов был существенно ниже, чем цефалоспоринов для *K. pneumoniae* и защищенных пенициллинов для *E. coli* (40–60% и 76,1–86,9% соответственно).

При выявлении *K. pneumoniae* — продуцента ESBL и ESBL + AmpC — определена нулевая активность незащищенных и защищенных пенициллинов, цефалоспоринов III–IV поколения, монобактама. Против *K. pneumoniae* — продуцента ESBL и ESBL + AmpC — были высокоактивны (100%) *in vitro* цефоперазон-сульбактам, карбапенемы, аминогликозиды, а в 33,3% — хлорамфеникол.

Среди ПРВ отсутствовали *Enterobacteriales*, продуцирующие карбапенемазы (CPE), — MBL, KPC и группа OXA-48-подобных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты локального микробиологического мониторинга, проведенного в 2020 году, свидетельствуют о том, что в Рязанской области у детей с инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) из мочи высевались преимущественно грам-отрицательные бактерии (85,6%), среди которых доминировали представители порядка *Enterobacteriales* (81,1%), в частности *Escherichia coli* (50,4%) и *Klebsiella pneumoniae* (14,4%). Частота встречаемости микроорганизмов другой видовой/родовой принадлежности была значительно ниже (1,8–9%). Подобная таксономическая структура возбудителей ИМВП у детей в целом характерна для большинства регионов Российской Федерации [17].

Следует отметить, что среди уропатогенных штаммов бактерий, относящихся к порядку *Enterobacteriales*, детерминанты резистентности к антимикробным препаратам (АМП) выявлялись относительно редко — у 17,8% уроизолятов, причем все они относились к продуцентам ESBL класса A. Комбинированные механизмы устойчивости (в частности, ESBL + АГМ ферменты и ESBL + плазмидные AmpC) регистрировались в единичных случаях. В изученной выборке бактериальных штаммов отсутствовали уроизоляты микроорганизмов-продуцентов карбапенемаз. Эти данные указывают на то, что доминирующие возбудители ИМВП у детей Рязанской области пока обладают ограниченным арсеналом механизмов резистентности к АМП.

Выявленные особенности антибиотикорезистентности уропатогенных штаммов энтеробактерий как приоритетных

возбудителей ИМВП у детей, с одной стороны, позволяют использовать β -лактамы антибиотики при эмпирической стартовой терапии, с другой — определяют необходимость

внедрения персонализированного подхода к выбору АМП для повышения эффективности консервативного лечения подобных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шшиморов И.Н., Магницкая О.В., Шаталова О.В. и др. Инфекции мочевыводящих путей у детей. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020; 2(74): 3–8. [Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Shatalova O.V. et al. Urinary tract infections in children. Journal of Volgograd State Medical University. 2020; 2(74): 3–8. (in Russian)]. DOI: 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-3-8
2. Обухова А.Н., Туш Е.В., Киреев Д.А. и др. Динамика микробного пейзажа мочи у детей с инфекциями мочевыводящей системы в многопрофильных стационарах. Современные технологии в медицине. 2019; 11(2): 115–22. [Obukhova A.N., Tush E.V., Kireev D.A. et al. Dynamics of urine microbial landscape in children with urinary tract infections treated in multi-discipline hospitals. Modern Technologies in Medicine. 2019; 11(2): 115–22. (in Russian)]. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.17
3. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts K.B. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics. 2011; 128(3): 595–610. DOI: 10.1542/peds.2011-1330
4. Newman T.B. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. Pediatrics. 2011; 128(3): 572–5. DOI: 10.1542/peds.2011-1818
5. Мельникова Е.А., Лучанинова В.Н., Зайцева Е.А. и др. Структура и распространенность уропатогенов при инфекции мочевой системы у детей. Экология человека. 2016; 12: 16–21. [Melnikova E.A., Luchaninova V.N., Zaitseva E.A. et al. The uropathogens structure and prevalence in the urinary tract infection in children. Human Ecology. 2016; 12: 16–21. (in Russian)]
6. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Мумладзе Э.Б. и др. Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у детей: что нового? Медицинский совет. 2017; 1: 180–5. [Zakharova I.N., Machneva E.B., Mumladze E.B. et al. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children: what's new? Medical Council. 2017; 1: 180–5. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-180-185
7. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(1): 99–108. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Urinary tract infection in children: current aspects of etiological diagnosis and treatment. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2017; 62(1): 99–108. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-99-108
8. Bryce A., Hay A.D., Lane I.F. et al. Global prevalence of antibiotic resistance in pediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016; 352: i939. DOI: 10.1136/bmj.i939
9. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Плотникова С.В. и др. Диагностика инфекции мочевой системы у детей: все ли мы знаем сегодня? Оренбургский медицинский вестник. 2017; 5(3 прил.): 10–14. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Plotnikova S.V. et al. Diagnosis of urinary infections in children: are we aware of everything? Orenburg Medical Herald. 2017; 5(suppl. 3): 10–14. (in Russian)]
10. Маргиева Т.В., Комарова О.В., Вашурина Т.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей у детей. 2016; 13(1): 17–21. [Margieva T.V., Komarova O.V., Vashurina T.V. et al. Recommendations on diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. Pediatric Pharmacology. 2016; 13(1): 17–21 (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i1.1509
11. Филимонов В.Б., Васин Р.В., Собенников И.С. Рост антибиотикорезистентности микроорганизмов у больных доброкачественной гиперплазией простаты как медико-социальная проблема. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019; 7(1): 106–12. [Filimonov V.B., Vasin R.V., Sobennikov I.S. Growth of antibiotic resistance of microorganisms in patients with hyperplasia of prostate as a medical and social problem. Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium). 2019; 7(1): 106–12. (in Russian)]. DOI: 10.23888/HMJ201971106-112
12. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н. и др. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22(4): 277–86. [Karpov O.E., Gusarov V.G., Zamyatin M.N. et al. Management of antimicrobial resistance in a hospital: current state and future prospects. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2020; 22(4): 277–86. (in Russian)]. DOI: 10.36488/ctac.2020.4.277-286
13. Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Гребенникова И.В. и др. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(3): 208–14. [Zhdanova O.A., Nastausheva T.L., Grebennikova I.V. et al. Changes in urine microflora in children with community-acquired urinary tract infection admitted to hospital between 1990 and 2015: a retrospective full-design study of case series. Current Pediatrics. 2018; 17(3): 208–14. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1890
14. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. Педиатрическая фармакология. 2017; 14(5): 341–54. [Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Antibiotic resistance in modern world. Pediatric Pharmacology. 2017; 14(5): 341–54. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1782
15. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полрезистентными микроорганизмами: методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум». Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(1): 52–83. [Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnych A.V. et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2020; 17(1): 52–83. (in Russian)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83
16. Воробьева О.Н., Камалева М.Ф., Денисенко Л.И. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей госпитальных инфекций в отделении реанимации. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2009; 17(4): 30–6. [Vorobyeva O.N., Kamaleeva M.F., Denisenko L.I. et al. Nosocomial infections in ICU. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2009; 17(4): 30–6. (in Russian)]. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2009430-36
17. 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; 21(2): 134–46. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnych A.V. et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study “DARMIS-2018”. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21(2): 134–46. (in Russian)]. DOI: 10.36488/ctac.2019.2.134-146

Поступила / Received: 08.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 18.10.2021