

Научная статья

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ УРОПАТОГЕНОВ КАК ФАКТОР РИСКА ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ОПЫТ ЦЕНТРАЛЬНОЙ БОЛГАРИИ)

С. Алекова, Р. Койчева

Тракийски университет, Болгария, 6000, г. Стара-Загора, ул. Армейская, 11

Возникновение устойчивости уропатогенных бактерий к множественным антимикробным препаратам является значимой проблемой здравоохранения. Указанные микроорганизмы вызывают инфекции мочевыводящих путей – распространенных заболеваний, подлежащих амбулаторному лечению.

Проведено одновременное поперечное углубленное исследование 353 пациентов поликлиник в возрасте старше 18 лет, анализ мочи которых оказался положительным на наличие бактерий. В рамках исследования был определен индекс множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) уропатогенов, вызывающих инфекции у таких пациентов. Исследование проводилось в период с января по июнь 2023 г. в частном клиническом лабораторном центре в г. Стара-Загора, Болгария.

Одна треть штаммов E. coli и более половины штаммов Klebsiella pneumoniae имели значение измеренного индекса МЛУ выше 0,2, а также подтвержденный высокий уровень устойчивости к аминопенициллинам и цефалоспорином. Настораживающе высокие уровни индекса МЛУ были определены для всех представителей Enterococcus faecalis, видов Enterobacter и Pseudomonas aeruginosa. Устойчивость данных патогенов к некоторым антимикробным препаратам, наиболее часто назначаемым при амбулаторном лечении, варьировалась от 58,3 до 100 %.

Результаты исследования подчеркивают значимость и серьезность существующей проблемы возрастающего преобладания уропатогенных микроорганизмов с МЛУ к антибиотикам, принимаемым перорально, что повышает риски неэффективности медицинской помощи пациентам.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, бактерии, индекс множественной лекарственной устойчивости, уропатогены, антимикробные препараты, фактор риска.

подавляющее большинство рецептов на антибиотики выписываются пациентам в рамках первичной и специализированной медицинской помощи [1]. Безответственное и некомпетентное поведение пациентов при самолечении является огромной ошибкой, приводящей к массовому применению антибиотиков [2]. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются наиболее распространенными бактериальными заболеваниями, которым в одинаковой степени подвержены и мужчины и женщины. Инфекции становится все труднее и труднее лечить в амбулаторных условиях, все больше времени требуется на их устранение по причине приобретенной

лекарственной устойчивости выделяемых бактериальных штаммов. К сожалению, лекарственная устойчивость является одной из самых серьезных угроз здоровью населения, поскольку она увеличивает затраты на здравоохранение и повышает частоту неблагоприятных исходов лечения [3]. Лекарственная устойчивость – это способность микроорганизма сопротивляться действию одного или нескольких антимикробных препаратов в результате мутации хромосомных генов или приобретения внешних генов устойчивости [4, 5]. Путем приобретения механизмов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) бактериальные штаммы становятся устойчи-

© Алекова С., Койчева Р., 2024

Алекова Севдалина Тодорова – доктор медицинских наук, главный ассистент кафедры внутренних болезней и общей медицины медицинского факультета (e-mail: sevdalina.alekova@abv.bg; тел.: +359 896-610-001; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0443-5891>).

Койчева Ренета – доктор медицинских наук, главный ассистент кафедры внутренних болезней и общей медицины медицинского факультета (e-mail: koychevar@abv.bg; тел.: +359 888-990-135).

выми к нескольким классам антибиотиков, что значительно ограничивает доступные терапевтические возможности борьбы с инфекцией [6].

В научной литературе существует относительно небольшое количество исследований, посвященных распространению микроорганизмов с МЛУ, которые вызывают инфекции мочевыводящих путей, а также диагностированию таких инфекций в рамках первичной и специализированной медицинской помощи. Есть только несколько публикаций на тему индексирования множественной лекарственной устойчивости бактериальных штаммов, вызывающих инфекции у госпитализированных пациентов.

Цель исследования – определение индекса МЛУ уропатогенов у пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, и уровней их устойчивости к коммерчески доступным и регулярно применяемым антибиотикам.

Материалы и методы. Проведено одновременное поперечное углубленное исследование 353 пациентов в возрасте старше 18 лет, находящихся на амбулаторном лечении, у которых была заподозрена инфекция мочевыводящих путей. Дополнительным критерием включения являлось наличие бактериальной культуры в моче пациента и примененный тест восприимчивости к антибиотикам. Из исследования исключались пациенты в возрасте старше 18 лет с предполагаемой инфекцией мочевыводящих путей, которые наблюдались у врача первичной или специализированной медицинской помощи, но в анализе мочи которых не были обнаружены бактериальные культуры.

Исследование проведено в клиническом лабораторном центре в г. Стара-Загора, Болгария. Продолжительность исследования составила шесть месяцев – с января по июнь 2023 г.

В первичную выборку были включены 763 пациента, проживающие в регионах Стара-Загора и Хасково. В окончательную выборку исследования были включены только 353 пациента с подтвержденным наличием бактериальных культур в моче.

Для анализа бактериальных штаммов применялись стандартные микробиологические методы – окрашивание красителем Грама, определение культур в моче, биохимические тесты и микроскопия для подтверждения.

Уропатогенные бактерии, изучаемые в данном исследовании, не являлись дубликатами штаммов микроорганизмов, идентифицированных в пробах мочи пациентов с подозрением на инфекцию мочевыводящих путей, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью.

Стандартный метод Кирби – Бауэра с применением диффузионного диска использовался для определения восприимчивости микроорганизмов к

антибиотикам. Тесты на восприимчивость к антибиотикам выполнялись с применением агара Мюллера – Хинтона в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов¹.

Также для установления восприимчивости к антибиотикам самых требовательных бактерий с определенными пищевыми предпочтениями применялся метод выявления минимальных ингибирующих концентраций (МИК). Тест на восприимчивость к антибиотикам осуществлялся для 26 антибиотиков, включая ципрофлоксацин, ампициллин + сульбактам, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефадроксил, цефалксин, цефпроцил, цефтазидим, цефиксим, третоприм / сульфаметоксазол, имипенем, меропенем, амикацин, нитроксилин, рифампицин, пиперациллин + тазобактам, ванкомицин, гентамицин, цефуроксим, доксициллин, левофлоксацин, моксифлоксацин, фосфомицин, колистин, тигециклин, цефтазидим + авибактам.

Определение индекса МЛУ. Штаммы, включенные в исследование, являются значимыми для здравоохранения, поскольку они часто обладают перекрестной или со-устойчивостью к множественным классам антибиотиков, что означает наличие у них МЛУ. Индекс МЛУ является инструментом определения уровня МЛУ каждого изолированного устойчивого уропатогена. В рамках данного исследования он определялся с применением математической формулы:

$$MAR = R / E,$$

где R – количество антибиотиков, к которым у анализируемого штамма определяется устойчивость; E – общее количество антибиотиков, устойчивость к которым оценивалась для данного конкретного штамма. Наше исследование опиралось на концепции моделей устойчивости, описанных А.-Р. Magiorakos et al. [7], которые позволяют определять штаммы с МЛУ, обладающие устойчивостью как минимум к одному препарату из того или иного класса антибиотиков.

Индексирование множественной лекарственной устойчивости является еще одним эффективным способом отслеживания источника бактерий [8]. Значение индекса МЛУ выше 0,2 указывает на источник бактериального заражения с высоким уровнем риска, который характеризуется частым применением антибиотиков [9].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи прикладного пакета SPSS для Windows, версия 26.0. Для описания характеристик выборки исследования и ключевых переменных рассчитывались показатели описательной статистики.

¹ CLSI – M100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 32nd ed. – USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022. – 362 p.

Для описания категориальных переменных применялись частота и доли, для непрерывных переменных – измерение центрального тренда и дисперсии (среднее, медиана, стандартное отклонение). Взаимосвязи между независимыми переменными и переменными исхода изучались при помощи двумерного анализа. Ассоциации между категориальными переменными оценивались при помощи теста хи-квадрат. Значения P ниже 0,05 принимались как уровень статистической значимости.

Результаты и их обсуждение. Из 763 проб, в которых определялось наличие культуры и ее чувствительность, в 410 (53,70 %) не был обнаружен рост, а в 353 пробах (46,30 %) присутствовали признаки роста. 21,52 % (76) проб с положительным результатом на наличие культуры в моче были получены от пациентов мужского пола, а 78,47 % (277) – от пациентов женского пола. Средний возраст участников составил 52,4 г. ($SD \pm 18,54$), все возрастные группы старше 18 лет были довольно равномерно представлены в выборке. 69,97 % пациентов с симптомами бактериальной инфекции мочевыводящих путей были направлены либо к врачу первичной амбулаторной помощи, либо к специалистам в рамках специализированной амбулаторной помощи. Остальные участники (30,02 %) обратились на прием к соответствующему врачу. 46,74 % ($n = 165$) пациентов с высокими уровнями бактерий в моче и жалобами на симптомы со стороны мочевыводящих путей, сдали стерильный анализ мочи для микробиологического исследования до постановки диагноза врачом. Цистит и хронический тубулоинтерстициальный нефрит указывались как наиболее распространенные диагнозы (22,94 % ($n = 81$)) на основе международной классификации болезней, примененные как обоснование для проведения микробиологических тестов. Почечная болезнь и анализы мочи в период беременности были следующими по частоте состояниями, при которых в моче определялось наличие бактерий (3,96 %).

Уровни лекарственной устойчивости были определены для шести грамотрицательных бактерий и одной грамположительной. Наиболее часто в выборке идентифицировался уропатоген *Escherichia coli* (52,97 %). Анализ лекарственной устойчивости штаммов *Escherichia coli* выявил устойчивость по меньшей мере к трем антибиотикам из трех различных классов в 55 случаях (29,41 %). Значения индекса МЛУ для анализируемых штаммов колебались в пределах от 0,07 до 1,0 со средним значением 0,166. 60 % штаммов данной грамотрицательной палочки, идентифицированной в моче, со значением индекса МЛУ выше 0,2 были обнаружены у женщин (рисунки).

Enterococcus faecalis был вторым по распространенности микроорганизмом, обнаруженным у пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, с высокой бактериурией (16,99 % (60)). Все проанализированные штаммы данной грамположительной бактерии, а также штаммы *Enterobacter* и *Pseudomonas aeruginosa* имели значения индекса МЛУ выше 0,2. Третьим по частоте встречаемости в изучаемой выборке стал штамм *Klebsiella pneumoniae* (12,46 % (44)). Средние значения индекса МЛУ для *Klebsiella pneumoniae* составили 0,336 и выше, а более половины бактериальных штаммов (56,81 %) имели значения индекса МЛУ = 0,2. Несмотря на малое количество штаммов *Proteus mirabilis* (10) в выборке, общая лекарственная устойчивость была обнаружена для семи из них.

Штаммы *E. coli* с МЛУ демонстрировали ярко выраженную устойчивость к фторхинолонам, аминопенициллинам и цефалоспорином, но при этом обладали высоким уровнем восприимчивости к карбапенемам, фосфомицину и нитроксалину, как показано в табл. 1.

Стопроцентная устойчивость к аминопенициллинам в сочетании с ингибиторами бета-лактамазы и 92 %-ная устойчивость к цефалоспорином второго поколения были определены для штаммов *Klebsiella pneumoniae* с МЛУ (табл. 2).

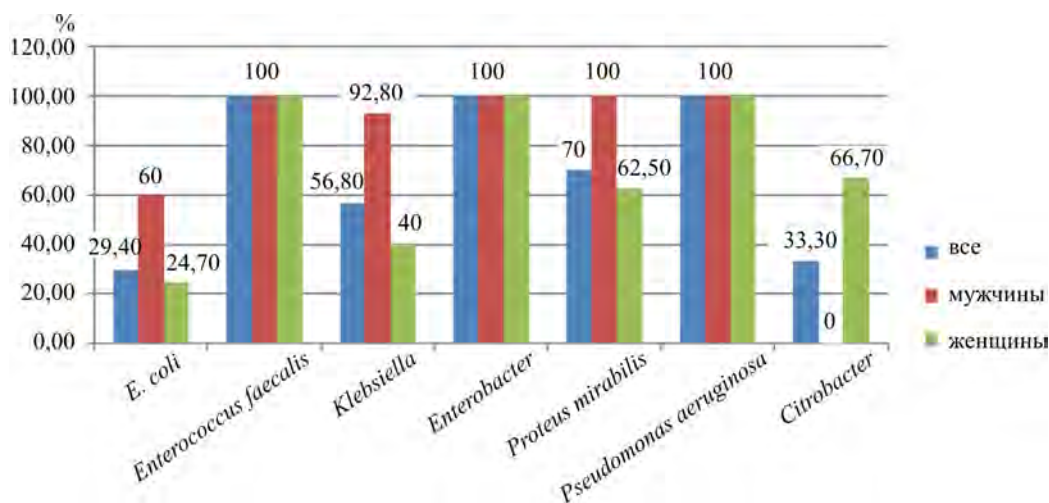


Рис. Распределение штаммов бактерий с индексом МЛУ > 0,2 среди амбулаторных пациентов

Таблица 1

Восприимчивость *E. coli* к антибиотикам

Антибиотик	Общее число штаммов, n = 187				Штаммы с МЛУ, n = 55			
	Восприимчив		Устойчив		Восприимчив		Устойчив	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ципрофлоксацин	144	77	43	23	15	27,3	40	72,7
Левифлоксацин	144	77	43	23	15	27,3	40	72,7
Амикацин	168	89,8	19	10,2	37	67,3	18	32,7
Цефуроксим	156	83,4	31	16,6	24	43,6	31	56,4
Цефтазидим	162	86,6	25	12,8	30	54,5	25	45,5
Ампициллин / сульбактам	149	79,7	38	20,3	18	32,7	37	67,3
Амоксициллин / клавулановая кислота	149	79,7	38	20,3	18	32,7	37	67,3
Нитроксилин	169	90,4	18	9,1	45	81,8	10	18,2
Меропенем	181	96,8	6	3,2	48	87,3	7	12,7
Фосфомицин	179	95,7	8	4,3	47	85,5	8	14,5
Триметоприм / сульфаметоксазол	120	64,1	67	35,8	18	32,7	37	67,2

Таблица 2

Восприимчивость *Klebsiella pneumoniae* к антибиотикам

Антибиотик	Общее число штаммов, n = 44				Штаммы с МЛУ, n = 25			
	Восприимчив		Устойчив		Восприимчив		Устойчив	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ципрофлоксацин	30	68,2	14	31,8	12	48	13	52
Левифлоксацин	31	70,5	13	29,5	12	48	13	52
Амикацин	40	90,9	4	9,1	21	84	4	16
Цефуроксим	21	47,7	23	52,3	2	8	23	92
Цефтазидим	29	65,9	15	34,1	10	40	15	60
Ампициллин / сульбактам	19	43,2	25	56,8	0	0	25	100
Амоксициллин / клавулановая кислота	19	43,2	25	56,8	0	0	25	100
Нитроксилин	37	84,1	7	15,9	18	72	7	28
Меропенем	39	88,6	5	11,4	20	80	5	20
Фосфомицин	22	50	22	50	10	40	15	60
Триметоприм / сульфаметоксазол	24	54,5	20	45,5	10	40	15	60

Меропенем и амикацин являются антибиотиками, восприимчивость к которым у *Klebsiella* и двух других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, а именно *Enterobacter* и *Pseudomonas aeruginosa*, достигает 80 % или даже 100 %. Для *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* и *Pseudomonas aeruginosa* были определены уровни в 100 % устойчивости к цефалоспорином второго поколения.

Эти три вида бактерий являются лидерами с заявленной стопроцентной или очень высокой устойчивостью к антибиотику триметоприм сульфаметоксазолу, широко применяемому при оказании первичной и специализированной медицинской помощи. В то время как абсолютная устойчивость к аминопенициллинам была определена у штаммов *Enterobacter spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* с МЛУ (100 %), штаммы *Enterococcus faecalis* продемонстрировали высокие уровни восприимчивости к данным антибиотикам (98,3 %).

Число других идентифицированных штаммов, принадлежащих к семейству *Enterobacteriaceae*, было незначительным и непредставительным для расчета индекса МЛУ и определения уровней лекарственной устойчивости в рамках данного исследования.

Бактериальные инфекции мочевыводящих путей составляют 80 % внебольничных инфекций [10]. Это определяет высокую частоту применения антибиотиков для их лечения в амбулаторных условиях. Чрезмерное применение антимикробных препаратов, их поспешное и необоснованное предписание вместе с существующими регулирующими барьерами создали условия, в которых некоторые бактерии развили способность активно размножаться в антибактериальной медицинской среде, что приводит к возникновению «лекарственной устойчивости». Проблема возрастает и становится все более угрожающей вследствие недостатка новых, альтернативных классов антибиотиков, которые пока еще находятся в процессе разработки или на этапе клинических испытаний эффективности. Данные научных исследований и эпидемиологических изысканий, проведенных в различных организациях здравоохранения в разных странах и регионах, подтверждают существование микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, вызывающих инфекции мочевыводящих путей, которые плохо поддаются лечению антибиотиками. В некоторых случаях применяемая антибактериальная терапия на

основе антибиотиков является неадекватной и неэффективной, что приводит к неблагоприятному исходу заболевания именно потому, что обнаруженные уропатогены сохраняют восприимчивость только к потенциально более токсичным антибиотикам и остаются устойчивыми ко всем остальным. Инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит занимают четвертое место в общем бремени заболеваний, связанных и вызываемых лекарственной устойчивостью в 2019 г. [11]. Микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью являются причиной рецидивных инфекций, возникающих, несмотря на адекватное лечение, перехода патологических процессов в хроническое состояние и прочих осложнений. Осложненными инфекциями считаются все инфекции мочевыводящих путей у пациентов с ослабленным иммунитетом, у пациентов мужского пола, беременных женщин; инфекции, связанные с повышением температуры, почечнокаменной болезнью и мочекаменной болезнью; инфекции, вызывающие непроходимость мочевых путей и требующие введения катетера; инфекции, воздействующие на почки. Осложненные инфекции мочевыводящих путей, как правило, вызывает гораздо более широкий спектр микроорганизмов, связанный с возрастающей множественной лекарственной устойчивостью [12]. Порочный круг рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и лекарственной устойчивости приводит к возникновению уросепсиса, который может стать фатальным для пациента [13]. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* – патогены, которые являются причиной значительного числа смертей, связанных с МЛУ, согласно публикациям в журнале *Lancet*. Помимо этого, следует отметить, что в 2019 г. наибольшее число смертельных случаев, связанных с МЛУ, были вызваны *E. coli* [11]. Согласно отчету ВОЗ, устойчивость к фторхинолонам и антибиотикам на основе бета-лактамазы, таким как карбапенемы, цефалоспорины и пенициллины, часто применяемым в качестве первого средства при лечении тяжелых инфекций, стала причиной более 70 % смертей, вызванных МЛУ у разных патогенов [14].

В данном исследовании анализ мочи значительной части пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, включенных в выборку, дал положительный результат на наличие бактерий (353, или 46,26 %). Это подтверждает высокую распространенность внебольничных инфекций мочевыводящих путей в амбулаторных клиниках, особенно в странах с низким уровнем развития экономики. Почти половина пациентов с симптомами инфекций мочевыводящих путей наблюдались у врача без постановки рабочего диагноза (46,74 %). Острый или неспецифический цистит (N30.0 и N30.9), а также хрониче-

ский тубулоинтерстициальный нефрит (N11.9 и N11.8) были наиболее часто установленными рабочими диагнозами в соответствии с Международной классификацией болезней для пациентов с подтвержденным наличием бактерий в моче на основании микробиологического тестирования. Значительная бактериурия во время беременности или обострения почечнокаменной болезни были идентифицированы у 14 пациентов (3,96 %). Пациенты женского пола являются основной группой риска бактериальных инфекций мочевыводящих путей в силу анатомических особенностей женского организма и других факторов риска [15]. В выборке данного исследования значительная бактериурия была выявлена у 78,47 % исследованных женщин. Наиболее часто в моче определялись три штамма: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Klebsiella pneumoniae*. Метод индексирования МЛУ, примененный в рамках данного исследования, является эффективным, быстрым, легким, не требует использования специализированного обучения или дорогого оборудования [9].

Число штаммов *E. coli* с МЛУ, преобладающих в выборке, составило 55 (29,41 %). Сравнительный анализ данных теста на восприимчивость к антибиотикам общего количества штаммов *E. coli* и данных о штаммах с индексом МЛУ выше 0,2 подтвердил высокую восприимчивость грамотрицательной палочки к карбапенемам, фосфомицину и нитроксолину. Растущая устойчивость *E. coli* к фторхинолонам и аминопенициллинам в сочетании с ингибитором бета-лактамазы как широко рекомендуемым антибиотикам, часто назначаемым в клинической практике, становится еще более очевидной в штаммах с индексом МЛУ выше 0,2. В 2021 г. устойчивость *E. coli* к фторхинолонам была наиболее высокой в южной и восточной частях Европы, а обнаруженный уровень этой устойчивости в Болгарии составлял 33,5 %, по данным последнего отчета Европейского центра по контролю над заболеваниями и ВОЗ². Согласно A. Kebbeh et al., данный класс антибиотиков следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда подтверждена восприимчивость уропатогена к данному препарату [16].

Следует отметить, что значительное число штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* демонстрируют выраженную тенденцию возрастающей устойчивости к цефалоспорином второго и третьего поколения. Наше исследование подтверждает наблюдаемую растущую устойчивость штаммов *Klebsiella pneumoniae* к третьему поколению цефалоспоринов в европейских популяциях. Это говорит о нежелательности применения обсуждаемого антибиотика в практическом лечении инфекций мочевыводящих путей в амбулаторных условиях. Стопроцентная устойчивость к аминопенициллинам с ингибитором

² Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data: Technical document. – Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization, 2023. – 154 p.

бета-лактамазы была обнаружена у штаммов *Klebsiella pneumoniae* с МЛУ. Согласно данным I.L. Miftoide et al., длительная и зачастую неоправданная экспозиция штаммов *Klebsiella* различными бета-лактамами антибиотиками создала предпосылки для динамических генных мутаций и усиленного синтеза бета-лактамаз [17]. Это приводит к появлению более широкого спектра грамотрицательных бактерий, вырабатывающих бета-лактамазу, а также обладающих множественной лекарственной устойчивостью к другим доступным антибиотикам, в особенности к цефалоспорином [18].

Результаты анализа множественной лекарственной устойчивости штаммов *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter species* и *Pseudomonas aeruginosa* также вызывают тревогу. Все представители вышеназванных видов бактерий обладали значениями индекса МЛУ выше 0,2, а также значительной или даже стопроцентной устойчивостью к некоторым антибиотикам, широко применяемым в амбулаторном лечении. Например, штаммы *Pseudomonas aeruginosa* с МЛУ показали неожиданно высокую устойчивость (почти 100 %) к шести группам антибиотиков: фторхинолонам, аминопенициллинам, цефалоспорином второго и третьего поколения, контроксолину, фосфомицину и триметоприм сульфаметоксазолу. Несмотря на небольшое количество обнаруженных штаммов *Enterobacter* и *Proteus*, тревогу вызывает обнаруженная у них устойчивость от 50 до 100 % к таким антибиотикам, как аминопенициллины, цефалоспорины второго поколения и триметоприм сульфаметоксазол. Наше исследование показало, что представители семейства *Enterobacteriaceae* – *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. обладают высокой восприимчивостью только к двум классам антибиотиков – карбапенемам и аминогликозидам. Данная наблюдаемая множественная лекарственная устойчивость исследованных уропатогенов к антибиотикам, назначаемым перорально, значительно сокращает возможности выбора в рамках амбулаторного лечения, а также проливает дополнительный свет на выбор антимикробного препарата в первоначальной терапии.

Возрастающая распространённость *Enterococcus faecalis* с МЛУ создает еще более серьезные проблемы в борьбе с инфекциями мочевыводящих путей. Штаммы *Enterococcus faecalis* с МЛУ обладали устойчивостью к пяти классам антибиотиков – тетрациклинам, второму и третьему поколению цефалоспоринов, триметоприм сульфаметоксазолу, нитроксилину и аминогликозидам; уровни данной устойчивости колебались в пределах 98–100 %. Способность видов *Enterococci* быстро распространяться в медицинской среде и приобретать дополнительную устойчивость путем переноса плазмид и транспозонов дает основание отнести их к категории патогенов, представляющих огромную угрозу для системы здравоохранения [19].

Растущие уровни заболеваемости и увеличивающееся разнообразие штаммов уропатогенов с множественной лекарственной устойчивостью становятся все более серьезной проблемой для амбулаторий. Расчет индекса МЛУ изолированных штаммов дает возможность определить риск неэффективности лечения инфекций мочевыводящих путей. Значения индекса МЛУ, превышающие 0,2, означают значительно возрастающую вероятность развития хронической формы заболевания в результате некорректного выбора лекарственной терапии. Данные микроорганизмы с высоким значением индекса МЛУ зачастую не реагируют на стандартное антибактериальное лечение, что приводит к затяжному течению заболевания и вызывает осложнения, как показывают результаты нашего исследования. По мере роста частоты обнаружения штаммов со значениями индекса МЛУ выше 0,2 отмечается рост числа случаев ИМП с нежелательным негативным исходом заболевания. Некоторые обстоятельства и человеческий фактор внесли свой вклад в рост числа штаммов с МЛУ. Среди них следует упомянуть высокие уровни потребления антибиотиков и выбор препаратов под влиянием фармацевтического маркетинга, недостаток актуальной информации о восприимчивости патогенов к антибиотикам в разных географических регионах и областях, а также намеренное применение антибиотиков пациентами в рамках самолечения [20]. Следовательно, контроль над применением антибиотиков остается ключевой стратегией в большинстве национальных и международных программ управления МЛУ. Большинство вмешательств, призванных решить проблему МЛУ микроорганизмов, на которые полагается ВОЗ, основаны на принципах контроля и предотвращения инфекций, а также минимизации применения антибиотиков в тех случаях, когда они не являются необходимым средством улучшения здоровья. Необходимым является также создание инфраструктуры для быстрой и точной диагностики инфекций, что будет наиболее важным условием применения лечения антибиотиками [14].

Выводы. Штаммы уропатогенов, обнаруженные в моче пациентов с высокой бактериурией, продемонстрировали чрезвычайно высокие уровни множественной лекарственной устойчивости к антибиотикам, широко распространенным в амбулаторной практике. На основе расчета индекса множественной лекарственной устойчивости в нашем исследовании подчеркивается значимость данной проблемы. Инфекции мочевыводящих путей, вызываемые устойчивыми штаммами, плохо поддаются лечению, что создает дополнительные проблемы и приводит к росту затрат как для пациентов, так и для системы здравоохранения. Мониторинг лекарственной устойчивости патогенов, обнаруженных в анализах мочи, а в особенности частоты выявления патогенов с высокими значениями индекса МЛУ, является необходимым усло-

вием контроля их распространения и внедрения разумного и доказательного применения антибиотиков в клиническую практику.

Ограничения исследования. Ограничения данного исследования, которые следует упомянуть, в основном связаны с размером выборки и числом представителей некоторых видов бактерий, вызывающих инфекции мочевыводящих путей. Это определяет необходимость проведения исследования на большей и более репрезентативной выборке с обнаруженными более редкими штаммами уропатогенов, для которых необходимо верифицировать значения индекса МЛУ. Однако тенденция к росту распространенности грамотрицательных и грамположительных бактерий с высокими значениями индекса МЛУ является очевидной, и результаты данного исследования подтверждают необходимость внедрения механизмов адекватного и разумного применения антибиотиков в амбулаторных условиях.

Соответствие этическим стандартам. Этические стандарты (включая плагиат, информированное согласие, ненадлежащее поведение, фальсификацию данных, двойную публикацию и т.д.) полностью соблюдены авторами данной статьи. Исследование с участием пациентов проводилось в полном соответствии с требованиями Хельсинкской декларации по этике биомедицинских исследований. Любая информация о пациентах и результатах клинических лабораторных тестов строго конфиденциальна. Исследование было одобрено советом департамента здравоохранения.

Финансирование. Данное исследование не получило никакой специализированной финансовой поддержки организаций государственного, коммерческого или некоммерческого сектора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с проведением данного исследования, а также авторства и / или публикации данной статьи.

Список литературы

1. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016–2018 early implementation [Электронный ресурс] // WHO. – 2019. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption> (дата обращения: 20.06.2023).
2. Sachdev C., Anjankar A., Agrawal J. Self-Medication With Antibiotics: An Element Increasing Resistance // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 10. – P. e30844. DOI: 10.7759/cureus.30844
3. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health / M.A. Salam, M.Y. Al-Amin, M.T. Salam, J.S. Pawar, N. Akhter, A.A. Rabaan, M.A.A. Alqumber // *Healthcare (Basel)*. – 2023. – Vol. 11, № 13. – P. 1946. DOI: 10.3390/healthcare11131946
4. Baran A., Kwiatkowska A., Potocki L. Antibiotics and Bacterial Resistance – A Short Story of an Endless Arms Race // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 6. – P. 5777. DOI: 10.3390/ijms24065777
5. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Antibiotic Resistance // *Microbiol. Spectr.* – 2016. – Vol. 4, № 2. DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015
6. Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace / D. Chinemerem Nwobodo, M.C. Ugwu, C. Oliseloke Anie, M.T.S. Al-Ouqaili, J. Chinedu Ikem, U.V. Chigozie, M. Saki // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2022. – Vol. 36, № 9. – P. e24655. DOI: 10.1002/jcla.24655
7. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A.-P. Magiorakos, A. Srinivasan, R.B. Carey, Y. Carmeli, M.E. Falagas, C.G. Giske, S. Harbarth, J.F. Hindler [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 268–281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
8. Sandhu R., Dahiya S., Sayal P. Evaluation of multiple antibiotic resistance (MAR) index and Doxycycline susceptibility of Acinetobacter species among inpatients // *Indian J. Microbiol. Res.* – 2016. – Vol. 3, № 3. – P. 299–304. DOI: 10.5958/2394-5478.2016.00064.9
9. Osundiya O.O., Oladele R.O., Oduyebo O.O. Multiple Antibiotic Resistance (MAR) Indices of Pseudomonas and Klebsiella species isolates in Lagos University Teaching Hospital // *Afr. J. Clin. Exper. Microbiol.* – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 164–168. DOI: 10.4314/ajcem.v14i3.8
10. Assessment of Bacterial Isolates from the Urine Specimens of Urinary Tract Infected Patient / C.M.M. Prasada Rao, T. Vennila, S. Kosanam, P. Ponsudha, K. Suriyakrishnaan, A.A. Alarfaj, A.H. Hiram, S.R. Sundaram [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 4088187. DOI: 10.1155/2022/4088187
11. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // *Lancet*. – 2022. – Vol. 399, № 10325. – P. 629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
12. Sabih A., Leslie S.W. Complicated Urinary Tract Infections // In book: *StatPearls*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publ., 2023.
13. Klein R.D., Hultgren S.J. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 211–226. DOI: 10.1038/s41579-020-0324-0
14. The selection and use of essential medicines (2017): report of the WHO Expert Committee (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). – Geneva: World Health Organization, 2017.
15. Czajkowski K., Broś-Konopielko M., Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women // *Prz. Menopauzalny*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 40–47. DOI: 10.5114/pm.2021.105382

16. Antibiotics susceptibility patterns of uropathogenic bacteria: a cross-sectional analytic study at Kanifing General Hospital, The Gambia / A. Kebbeh, P. Dsane-Aidoo, K. Sanyang, S.M.K. Darboe, N. Fofana, D. Ameme, A.M. Sanyang, K.S. Darboe [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 723. DOI: 10.1186/s12879-023-08373-y
17. Insights into multidrug-resistant *K. pneumoniae* urinary tract infections: From susceptibility to mortality / I.L. Miftode, E.V. Nastase, R.-Ş. Miftode, E.G. Miftode, L.S. Iancu, C. Luncă, D.-T. Anton Păduraru, I.-I. Costache [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 1086. DOI: 10.3892/etm.2021.10520
18. Mazzariol A., Bazaj A., Cornaglia G. Multi-drug-resistant gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review // *J. Chemother.* – 2017. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 2–9. DOI: 10.1080/1120009X.2017.1380395
19. Genomic analysis of multidrug-resistant clinical *Enterococcus faecalis* isolates for antimicrobial resistance genes and virulence factors from the western region of Saudi Arabia / M. Farman, M. Yasir, R.R. Al-Hindi, S.A. Farraj, A.A. Jiman-Fatani, M. Alawi, E.I. Azhar // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* – 2019. – Vol. 8. – P. 55. DOI: 10.1186/s13756-019-0508-4
20. Etiological Agents of Urinary Tract Infection and 7 Years Trend of Antibiotic Resistance of Bacterial Uropathogens in Sudan / D. Saad, S. Gameel, S. Ahmed, E. Basha, M. Osman, E. Khalil // *The Open Microbiology Journal.* – 2020. – Vol. 14. – P. 312–320. DOI: 10.2174/1874434602014010312.

Алекова С., Койчева Р. Множественная лекарственная устойчивость уропатогенов как фактор риска при оказании медицинской помощи (опыт центральной Болгарии) // *Анализ риска здоровью.* – 2024. – № 2. – С. 132–140. DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.12

UDC 616.08; 616.6
DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.12.eng



Research article

MULTIDRUG RESISTANCE OF UROPATHOGENS AS A RISK FACTOR IN PROVIDING MEDICAL CARE TO PATIENTS FROM CENTRAL BULGARIA

S. Alekova, R. Koycheva

Trakia University, 11 Armeiska St., Stara Zagora, 6000, Bulgaria

The emergence of resistance to multiple antimicrobial agents in uropathogenic bacteria has become a significant public health problem. These microorganisms are the cause of urinary tract infections, which are among the most frequently treated diseases in the outpatient medical care.

A cross-sectional study was conducted among 353 outpatients over 18 years of age with positive urine sample culture. It involved measuring the index of multiple antibiotic resistance of uropathogens causing infections among individuals. The research was conducted in the period January – June 2023 at a private clinical laboratory center located in Stara Zagora, Bulgaria.

*One third of the isolates of *E. coli* and more than a half of those of *Klebsiella pneumoniae* had a measured MAR index greater than 0.2, with confirmatory high rates of resistance to aminopenicillins and cephalosporins. Alarming high MARI values were measured in all representatives of *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. These strains were also established to have high levels of resistance (varying from 58.3 to 100 %) to some of antimicrobial medicines most commonly prescribed in the outpatient healthcare.*

Findings of this study emphasize the importance and seriousness of the existing problem with the increasing prevalence of uropathogenic microorganisms with multiple resistance to oral antibiotics. This creates elevated risks of failure to provide effective treatment for patients.

Keywords: urinary tract infections, bacterial microorganisms, multiple antibiotic resistance index, uropathogens, antimicrobial medicines, risk factor.

© Alekova S., Koycheva R., 2024

Sevdalina Alekova Todorova – MD, PhD, Chief Assistant of the Department of Internal Diseases and General Medicine, Faculty of Medicine (e-mail: sevdalina.alekova@abv.bg; tel.: +359 896-610-001; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0443-5891>).

Reneta Koycheva – MD, PhD, Chief Assistant of the Department of Internal Diseases and General Medicine, Faculty of Medicine (e-mail: koychevar@abv.bg; tel.: +359 888-990-135).

References

1. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016–2018 early implementation. *WHO*, 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption> (June 20, 2023).
2. Sachdev C., Anjankar A., Agrawal J. Self-Medication With Antibiotics: An Element Increasing Resistance. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 10, pp. e30844. DOI: 10.7759/cureus.30844
3. Salam M.A., Al-Amin M.Y., Salam M.T., Pawar J.S., Akhter N., Rabaan A.A., Alqumber M.A.A. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare (Basel)*, 2023, vol. 11, no. 13, pp. 1946. DOI: 10.3390/healthcare11131946
4. Baran A., Kwiatkowska A., Potocki L. Antibiotics and Bacterial Resistance – A Short Story of an Endless Arms Race. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, no. 6, pp. 5777. DOI: 10.3390/ijms24065777
5. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol. Spectr.*, 2016, vol. 4, no. 2. DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015
6. Chinemerem Nwobodo D., Ugwu M.C., Oliseloke Anie C., Al-Ouqaili M.T.S., Chinedu Ikem J., Chigozie U.V., Saki M. Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2022, vol. 36, no. 9, pp. e24655. DOI: 10.1002/jcla.24655
7. Magiorakos A.-P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F. [et al.]. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, vol. 18, no. 3, pp. 268–281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
8. Sandhu R., Dahiya S., Sayal P. Evaluation of multiple antibiotic resistance (MAR) index and Doxycycline susceptibility of *Acinetobacter* species among inpatients. *Indian J. Microbiol. Res.*, 2016, vol. 3, no. 3, pp. 299–304. DOI: 10.5958/2394-5478.2016.00064.9
9. Osundiya O.O., Oladele R.O., Oduyebo O.O. Multiple Antibiotic Resistance (MAR) Indices of *Pseudomonas* and *Klebsiella* species isolates in Lagos University Teaching Hospital. *Afr. J. Clin. Exper. Microbiol.*, 2013, vol. 14, no. 3, pp. 164–168. DOI: 10.4314/ajcem.v14i3.8
10. Prasada Rao C.M.M., Vennila T., Kosanam S., Ponsudha P., Suriyakrishna K., Alarfaj A.A., Hirad A.H., Sundaram S.R. [et al.]. Assessment of Bacterial Isolates from the Urine Specimens of Urinary Tract Infected Patient. *Biomed. Res. Int.*, 2022, vol. 2022, pp. 4088187. DOI: 10.1155/2022/4088187
11. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022, vol. 399, no. 10325, pp. 629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
12. Sabih A., Leslie S.W. Complicated Urinary Tract Infections. In book: *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publ., 2023.
13. Klein R.D., Hultgren S.J. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 211–226. DOI: 10.1038/s41579-020-0324-0
14. The selection and use of essential medicines (2017): report of the WHO Expert Committee (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva, World Health Organization, 2017.
15. Czajkowski K., Broś-Konopielko M., Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Prz. Menopauzalny*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 40–47. DOI: 10.5114/pm.2021.105382
16. Kebbeh A., Dsane-Aidoo P., Sanyang K., Darboe S.M.K., Fofana N., Ameme D., Sanyang A.M., Darboe K.S. [et al.]. Antibiotics susceptibility patterns of uropathogenic bacteria: a cross-sectional analytic study at Kanifing General Hospital, The Gambia. *BMC Infect. Dis.*, 2023, vol. 23, no. 1, pp. 723. DOI: 10.1186/s12879-023-08373-y
17. Miftode I.L., Nastase E.V., Miftode R.-Ş., Miftode E.G., Iancu L.S., Luncă C., Anton Păduraru D.-T., Costache I.-I. [et al.]. Insights into multidrug-resistant *K. pneumoniae* urinary tract infections: From susceptibility to mortality. *Exp. Ther. Med.*, 2021, vol. 22, no. 4, pp. 1086. DOI: 10.3892/etm.2021.10520
18. Mazzariol A., Bazaj A., Cornaglia G. Multi-drug-resistant gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J. Chemother.*, 2017, vol. 29, suppl. 1, pp. 2–9. DOI: 10.1080/1120009X.2017.1380395
19. Farman M., Yasir M., Al-Hindi R.R., Farraj S.A., Jiman-Fatani A.A., Alawi M., Azhar E.I. Genomic analysis of multidrug-resistant clinical *Enterococcus faecalis* isolates for antimicrobial resistance genes and virulence factors from the western region of Saudi Arabia. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, 2019, vol. 8, pp. 55. DOI: 10.1186/s13756-019-0508-4
20. Saad D., Gameel S., Ahmed S., Basha E., Osman M., Khalil E. Etiological Agents of Urinary Tract Infection and 7 Years Trend of Antibiotic Resistance of Bacterial Uropathogens in Sudan. *The Open Microbiology Journal*, 2020, vol. 14, pp. 312–320. DOI: 10.2174/1874434602014010312

Alekova S., Koycheva R. Multidrug resistance of uropathogens as a risk factor in providing medical care to patients from Central Bulgaria. *Health Risk Analysis*, 2024, no. 2, pp. 132–140. DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.12.eng

Получена: 23.04.2024

Одобрена: 31.05.2024

Принята к публикации: 20.06.2024