

## УРОПАТОГЕННЫЕ ЭШЕРИХИИ – ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Исхакова Х.И., Сапаева Ф.Р., Абдуллаев А.О.

## УРОПАТОГЕНН ЭШЕРИХИЯ ВИРУС КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ ОМИЛЛАРИ ВА АНТИБИОТИКЛАРГА ЧИДАМЛИЛИГИ

Исхакова Х.И., Сапаева Ф.Р., Абдуллаев А.О.

## UROPATHOGENIC ESCHERICHIAS: CHARACTERISTIC OF VIRULENCE FACTORS AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

Iskhakova Kh.I., Sapaeva F.R., Abdullaev A.O.

Ташкентский институт усовершенствования врачей

*Шарҳда сийдик йўли инфекция қўзғатувчиларида кенг учрайдиган E.coli хусусиятлари, уларнинг адгезивлиги, одам эритроцитига, НЕР-2 ҳужайра культурасига адгезивлигини аниқлашнинг фенотипик усуллари, шунингдек, манноза билан геммаглютинация реакцияси ёрдамида аниқланадиган турли хил хивчинлар Р- фимбрия ва фимбрия -тур 1 вазифалари ёритилди. ПЦР мультимплекс системаси ёрдамида уропатоген E.coli нинг ген- молекуляр текширув натижалари, катейтер боғланган уроинфекция ўзига хос хусусиятлари ва антибиотикларга турғунлик шаклланиш тенденциясилари келтирилди. Сийдик пуфаги эпителияси ҳужайра ичи бактериал боғланиши(биоленок) билан боғлиқ, сийдик йўли пастки рецидивирланган инфекциялари патогенези ҳақида янги маълумотлар келтирилди.*

**Калит сўзлар:** сийдик йўли инфекциялари, уропатоген E.coli, вирусли касаллик, адгезии, Р- фимбрия ва фимбрия -тур 1.

*There are outlined the features of E. coli that are commonly found in urinary tract infections, their adhesion, the phenotypic methods of determining the adhesiveness of human cerebral blood cells to erythrocytes, the cellular cultures of НЕР-2, as well as the role of varieties of pili-P-fimbriae and type 1 fimbria, which are determined in the reaction haemagglutination with mannose. The systems of multiplex PCR, the features of catheter-associated uroinfections and trends in the formation of resistance to antibiotics are described. New data on the pathogenesis of recurrent infections of the lower urinary tract in connection with the detection of intracellular bacterial communities (biofilms) in the vesicle epithelium are presented.*

**Key words:** urinary tract infections, uropathogenic E. coli, virulence, adhesion,

Винфекционной патологии человека все большую роль играют условно-патогенные микроорганизмы – энтеробактерии, стафилококки, НГОБ. Среди семейства Enterobacteriaceae доминирующее место во внутри- и внебольничной патологии принадлежит нескольким видам семейства: E.coli, K. pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis. Но, по данным отдельных исследователей [19], постепенно возрастает и роль Enterococcus faecalis, а также ассоциаций грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Среди названных микроорганизмов вид Escherichia coli существенно отличается от других как по экологической нише, так и по разнообразию вызываемых им инфекционных процессов. Кроме E.coli, относящихся к комменсалам человека и теплокровных животных, среди этого вида известны патогенные варианты: уропатогенные, диареегенные, возбудители менингитов у новорожденных и ассоциированные с септическими состояниями [11]. E. coli. на сегодняшний день являются наиболее значимыми уропатогенами. Так, по данным Европейской ассоциации урологов (2011), при бактериологическом исследовании пациентов с инфекциями мочевых путей (ИМП) кишечная палочка в клинически значимых концентрациях регистрируется в 75-90% случаев [32,34], о том же свидетельствуют многочисленные данные и других авторов [17,45,53].

ИМП занимают первое место среди всех урологических заболеваний. Они встречаются в поликлинической и госпитальной практике, а в структуре внутрибольничных инфекций их доля приближается к 40%. В урологической практике доля пациентов с ИМП составляет выше 20%. Около 15% всех амбулаторно назначаемых в США антибиотиков выписываются по поводу ИМП, в некоторых регионах Европы наблюдаются схожие показатели. В США ИМП являются причиной более 100 тыс. госпитализаций в год,

преимущественно по поводу пиелонефрита. По данным некоторых исследователей [32,40], инфекции мочевого тракта в мире встречаются приблизительно у 150 млн человек, около 40% женщин и 12% мужчин хоть раз в течение жизни переносят эту инфекцию, причем у 20% женщин наблюдаются рецидивы. В России ежегодно регистрируется 26-36 млн случаев острого цистита среди женщин с высоким уровнем рецидивов (30-40%), а в дальнейшем нередко развивается хроническая инфекция, устойчивая к лечению антибиотиками. На долю ИМП приходится, как минимум, 40% всех нозокомиальных инфекций, которые в большинстве случаев обусловлены катетеризацией мочевого пузыря. Уропатогенность как частное проявление патогенности бактерий – это их потенциальная способность при проникновении в органы мочевой системы макроорганизма вызывать патологический процесс, проявляющийся различными клиническими вариантами ИМП.

E. coli обладают широким спектром ферментативных свойств и, в отличие от других факультативных анаэробов, могут активно развиваться и получать энергию как в аэробных, так и в анаэробных условиях, что объясняет уникальный адаптивный механизм этих микроорганизмов и их способность быстро реагировать на изменения условий жизни [7].

Одним из важнейших компонентов вирулентности уропатогенных штаммов является адгезивность [25,28,55]. Процесс адгезии бактерий на уроэпителии носит многофакторный характер. Так, первый этап – неспецифическая адгезия, которая опосредована физико-химическими взаимодействиями бактерий с поверхностями [18]. К ним относятся электростатические взаимодействия, гидрофобные взаимодействия, ван-дер-ваальсовы взаимодействия, броуновское движение. Неспецифическая адгезия, как правило, обратима. Это притяжение является полностью небиологическим, так как ему подвергаются и

мертвые клетки. Гидрофобные свойства поверхности бактериальных клеток дают им возможность преодолевать электростатический барьер эпителия и обуславливают, таким образом, первый неспецифический этап взаимодействия. Для прокариот характерна четкая корреляция гидрофобных и адгезивных свойств.

Специфическая адгезия также маркер вирулентности, проявляется в избирательной способности микробов прикрепляться к эпителиальным клеткам определенного вида хозяина и определенных систем и органов макроорганизма [44,57]. Как известно, адгезия и колонизация – это пусковые механизмы инфекционного процесса. Специфичность адгезии обусловлена наличием комплементарных структур у микробов и чувствительных к ним эукариотических клеток макроорганизма. Между ними происходит лиганд-рецепторное взаимодействие по принципу комплементарности. У грамотрицательных бактерий адгезины образуют специальные органеллы – ворсинки, фимбрии или пили 1-го типа. Роль адгезинов у них выполняют также основные белки наружной мембраны и липополисахариды [9,37,44]. Главной разновидностью пилей, специфичных для уропатогенных эшерихий, являются PAMP-пили (pyelonephritis-associated P-pili), обладающие высокой тропностью к почечному уроэпителию и слабой – к эпителию мочевого пузыря; у комменсальных и диареогенных штаммов они отсутствуют. Фимбрии типа 1 чаще обнаруживаются у штаммов, вызывающих цистит, в то время P-фимбрии являются обязательным (или, по крайней мере, важным) атрибутом пиелонефритогенности *E. coli*. Фимбрии 1-го типа относят к манноза-чувствительным (MS) гемагглютинином, их гемагглютининационная способность ингибируется D-маннозой, молекулы фимбриального антигена опознают D-маннозу и связываются с ней в рецепторе. Фимбрии типа 1-го типа характерны для всех уроштаммов. Это ригидные палочковидные структуры, на конце которых располагаются тонкие нити, содержащие D-манноза-чувствительный адгезин Fim – он обеспечивает связывание с гликопротеиновыми рецепторами эпителия мочевыводящих путей, результатом чего является инвазия бактерии и длительное персистирование в мочевыводящих путях. Однако если другие факторы колонизации отсутствуют, MS легко удаляются вместе с отторгающимися клетками эпителия. Манноза-резистентные (MR) гемагглютинины обуславливают длительную фиксацию бактерий за счет специфического связывания рецепторов эпителиоцитов, и это существенное преимущество уропатогенов в колонизации слизистой оболочки мочевыводящих путей по сравнению с представителями «банальной» микрофлоры. MR-адгезины способны прикреплять эшерихий к клеткам эпителия верхних мочевых путей и почечных канальцев. К группе MR-адгезинов относят P- и S-фимбрии. P-фимбрии связываются с гликолепидами эпителия, что приводит к высвобождению церамидов, и активирует соответствующую сигнальную систему активации синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и др.) S-фимбрии взаимодействуют с сиалированными углеводами на мембранах эпителия, способствуя колонизации верхних мочевых путей [5,20,47].

Универсальной моделью для изучения адгезии считаются эритроциты. Их можно получить в необходимых количествах, к тому же они имеют на своей поверхности гликофорин – вещество, идентичное гликокаликсу эпителиальных клеток, на котором расположены рецепторы для адгезинов микробов. На постсоветском пространстве адгезивность микроорганизмов проводили по методике, предложенной В.И. Брилис и соавт. [4]. Клеточным суб-

стратом служат нативные эритроциты человека O (I) группы Rh (+), адгезивные свойства с вычислением среднего показателя адгезии (СПА) оценивают в световом микроскопе с увеличением в 1000 раз.

Используется также методика С.С. Гизатулиной и соавт. [6], по которой суспензию эритроцитов наносят на микробные колонии, выросшие на плотной питательной среде, через 3 минуты чашки просматривают под малым увеличением микроскопа и подсчитывают колонии микроорганизмов, вокруг которых образовывается ореол из эритроцитов. Такие колонии считают адгезивно-активными, их количество выражают в процентах [9]. Некоторые зарубежные исследователи для определения уропатогенности эшерихий широко используется их способность прикрепляться к клеткам карциномы гортани человека HEp-2 в модификации [24] в присутствии и отсутствии маннозы.

Вместо эритроцитов и тканевой культуры HEp-2 предлагается использовать эпителиальные клетки слизистых щечной области и влагалища. Как показали авторы изобретения [14], метод с плоским эпителием клеток слизистых щечной области отличается простотой, удобством, малыми временными затратами и высокой результативностью. Авторы считают, что более четкая и более высокая адгезивность связана с наличием большего числа сайтов адгезии на поверхности эпителия полости рта.

Определенную роль в патогенезе инфекций мочевого тракта играют жгутики, способствующие продвижению бактерий вверх через уретру к мочевому пузырю. Для выявления этого дополнительного потенциального фактора патогенности эшерихий служит их способность к ползучему росту, для выявления этого используют посев на полужидкий агар (0,3%) и измерение (в мм) длины ползучего роста через 12 часов инкубации при температуре +37°C. С той же целью применяют лизогенный бульон или стерильные образцы человеческой мочи [22]. К фенотипическим свойствам вирулентности уроштаммов *E. coli* относят продукцию колицинов и аэробактина [59].

Эшерихии, кроме всего прочего, вырабатывают сидерофоры, играющие важную роль в захвате железа для бактерий во время или после колонизации [56]. Для выживания этих бактерий необходима цитоплазматическая концентрация железа около 10<sup>-6</sup> М, которую они обеспечивают с помощью сидерофоров, отличающихся низким молекулярным весом и выраженным сродством к железу (Fe<sup>+3</sup>), которое не растворяется как свободный катион. Наиболее активным сидерофором выступает энтеробактин, конкурирующий именно с трансферрином за связывание и транспортировку железа.

Продукция адгезинов закодирована в подвижных внехромосомных генетических элементах – плазидах и/или сегментах хромосомы, именуемых островами патогенности. Здесь же находятся гены, детерминирующие другие признаки вирулентности (синтез сидерофоров, цитотоксинов и пр.). Обнаружено около десятка островов патогенности (размером от 25 до 190 kb), которые разбросаны по хромосоме и неодинаково представлены среди уропатогенных штаммов [3].

В последние годы почти все указанные выше факторы вирулентности изучаются с одновременной определением фенотипической и генотипической характеристикой уроштаммов [8,25,28,40,50,55]. Из работ, ограничивающихся фенотипическими доступными для практики методами, надо назвать публикацию Э.М. Аминовой и соавт. [2]. Авторами бактериологически был обследован 3121 пациент разного пола и возраста, больные с сахарным диабетом, беременные женщины. Уропатогенная ки-

шечная палочка из мочи пациентов с различными клиническими ситуациями выделялась с частотой от 29 до 36%. Уропатогенные *E. coli* в 32,1% обладали гемолитической активностью, в 75,9% – ДНКазной активностью и значительными колебаниями по уровню адгезивности. Наиболее высокая адгезивность (63,2%) наблюдалась у штаммов, выделенных из мочи беременных женщин и пациентов с мочевой инфекцией.

К. Ranjan и соавт. [50] показали, что *Escherichia coli*, выделенные при ИМП, достоверно чаще, чем штаммы от здоровых имеют факторы вирулентности – гемолизин, маннозорезистентный гемагглютинин, устойчивость к бактерицидному действию сыворотки и гидрофобность поверхности клетки. Существенные различия в вирулентности эшерихий между контрольными штаммами и изолятами от больных с ИМП показали также P. Sai Swagoor и соавт. [51].

А. Wafaa и соавт. [57], изучив основные факторы вирулентности *E. coli*, выделенных от больных пиелонефритом (80), сравнили эти данные с изолятами (20) из фекалий здоровых лиц (контрольная группа). Были определены гемолизин, агрегационный тест (гидрофобность поверхности клетки) по R. Raksha и соавт. [49], желатиназная активность, продукция БЛРС и параллельно ген *rар*, кодирующий адгезивность эшерихий к уроэпителию. Существенной разницы ( $p > 0,05$ ) между этими показателями не выявлено; ген *rар*, хотя и обнаруживался в контрольной группе, но и у пациентов с уропатогенной *E. coli* (UPEC) частота его обнаружения была немногим выше: он обнаружен у 72% больных и у 60% здоровых лиц. Данные разных авторов о частоте встречаемости основного гена вирулентности у больных с инфекцией урологического тракта (UTI) и у эшерихий, изолированных от здоровых лиц, значительно разнятся. Так, X. Qin и соавт. [48] у комменсалов *E. coli* обнаружил этот ген только у 5%, P. Duriez и соавт. [30] – у 11,3%. Авторы приводят ссылки на другие публикации, свидетельствующие о выраженных колебаниях (от 34,6 до 80,0%) частоты выделения этого гена у пациентов с UPEC. По данным P. Sai Swagoor и соавт. [51], между контрольными штаммами и изолятами от больных с ИМП имелись существенные различия в вирулентности эшерихий.

Молекулярные механизмы патогенности уроштаммов *E. coli* детально описаны А. Matthew [44], М. Tarchouna [54], F. Firoozeh [31]. J. Johnson [38] из семи описанных факторов вирулентности уропатогенных эшерихий в ПЦР-анализе наиболее часто выявляли фимбрии типа 1 (*fimH*) – 90,3% и конъюгативный протейн *traT* – 80,6%. Изоляты часто имели несколько факторов вирулентности одновременно: в 82,7% более 3-х и в 63,4% более 5. Корреляционный анализ показал, что факторы вирулентности, спектр резистентности к антибиотикам и частота рецидивов имели четко положительную корреляцию ( $p < 0,001$ ).

S. Bahalo и соавт. [23] с помощью мультиплексной ПЦР при уроинфекциях определяли несколько генов вирулентности – пили, ассоциированные с пиелонефритом – ген *rар*, *sfa* – адгезины всего семейства, фимбрии типа 1 – *fimH*, аэробактин – *aer* (схожий с *rар*), и показали, что наиболее значимым при пиелонефрите является ген *rар*.

В статье Б.М. Аль-Баяти и соавт. [1] с помощью полимеразной цепной реакции у 70% выделенных уропатогенных штаммов *Escherichia coli* обнаружен ген вирулентности *FimH*. Авторы предлагают использовать *FimH* для разработки вакцин с целью блокирования бактериальной атаки и дальнейшей колонизации эпителиальных клеток. Зарегистрировано изобретение, позволяющее быстро, эффективно и надежно выявлять гены, детерминирующие адгезины, гемолизины, манноза-резистентные гемагглютинины штаммов *Escherichia coli* при помощи систем

праймеров *fim A, hly A, B, C, rар C* в образцах биологического материала [16]. Е.И. Ивановой и соавт. [8] при изучении 316 штаммов разных типов *E. coli* (нормальная, со слабой ферментативной активностью, гемолитической активностью), выделенных у здоровых детей и детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, был обнаружен ген *bfp*, ответственный за формирование связывания пилей (Bundle forming pili, англ.), который играет существенную роль в первичном прикреплении ЭПКП к эпителиоцитам кишечника.

Известный факт, что уропатогенные *Escherichia coli* могут вызывать как внутрибольничные, так и внебольничные инфекции урологического тракта. Изоляты от внебольничных инфекций уротракта экспрессируют различные факторы вирулентности, стимулирующие эффективную колонизацию урологического тракта, у возбудителей внутрибольничных инфекций имеются и иные факторы вирулентности. Маркеры вирулентности UPEC используются для дифференциации *Escherichia coli*, которые могут обнаруживаться в кишечной флоре многих здоровых лиц. Диареогенные патогены имеют свой спектр вирулентных свойств, не свойственный уроштаммам. В связи с этим весьма интересны результаты, полученные F. Toval и соавт. [55], которые обнаружили у 28 (10,6%) из 265 уроштаммов *E. coli*, гены вирулентности, типичные для диареогенных эшерихий. Авторы считают, что комбинации различных генов, присущих диареогенным эшерихиям и уроштаммам, свидетельствуют о пластичности генома *E. coli* и необходимости переоценки классификации энтероагрегационных *E. coli* как строгих патотипов, вызывающих только диареогенные инфекции.

Среди различных форм инфекций мочевого тракта особое место занимают катетер-ассоциированные инфекции. Имеются многочисленные работы, посвященные изучению этиологии этих инфекций, их свойств и оценке резистентности к антибиотикам [27,35]. Исследования последних 15 лет свидетельствуют о том, что в ряде случаев катетер-ассоциированные инфекции и рецидивирующие ИМП обусловлены персистенцией микроорганизмов на уроэпителии и формированием внутриклеточных бактериальных сообществ или биопленок [8]. Образование биопленок может быть также связано с наличием камней, инородных тел, дивертикулов уретры. Способность *E. coli* формировать биопленки тоже относят к проявлению патогенных свойств эшерихий. В биопленках возбудители недоступны для антибиотиков и бактерицидных свойств сыворотки. Внутриклеточные, находящиеся в покое резервуары уропатогенной *E. coli*, которые могут обсеменять слизистую мочевого пузыря в острую фазу ИМП, существенно защищены от действия антибиотиков, и их эрадикация чрезвычайно затруднена. Эти резервуары являются потенциальной причиной того, что миллионы больных страдают от рецидивов ИМП [36].

В связи с новыми данными о микробных биопленках пересматривается и патогенез рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Этот вопрос детально рассмотрен в ряде обзоров [15,21]. Как отмечают исследователи, длительное время уропатогенную кишечную палочку относили к экстраклеточным патогенам. Однако в опытах *in vivo* на модели цистита у мышей было обнаружено образование внутриклеточных бактериальных сообществ в пузырном эпителии – т.н. Bacterial Biofilm-Like. Предполагают, что рецидив инфекции может быть обусловлен как новым поступлением уропатогена из кишечника в мочевой пузырь, так и откреплением кишечной палочки из поверхностных эпителиальных клеток стен-

ки мочевого пузыря и началом нового цикла образования внутриклеточных бактериальных сообществ или удалением эшерихий при мочеиспускании.

Плотные кристаллические биопленки образуются на внутренних поверхностях катетера при катетер-ассоциированных инфекциях мочевого тракта, вызванных *P. mirabilis*. По данным J. Nzakizwanayo и соавт. [46], эти микроорганизмы составляют 45% всех катетер-ассоциированных инфекций, и при длительной катетеризации эти биопленки, перекрывая отток мочи, приводят к серьезным клиническим осложнениям.

Поскольку до сих пор нет эффективных методов борьбы с этим явлением, авторы прибегли к бактериофаговой терапии [33,39]. Для этого была использована простая инвитровая модель мочевого пузыря, предложенная D. Stickler и соавт. в 1999 г. [52]. Результат воздействия фагов (коктейль из 3-х фагов, выделенных из сточных вод и активных против *P. mirabilis*) визуализировали в сканирующем электронном микроскопе. Лечение бактериофагом приводило к полной гибели протеев и предотвращало образование биопленки на ранних стадиях имитированной инфекции; использование фага в более поздние сроки значительно уменьшало образование кристаллической биопленки, но существенно не влияло на уровень оставшихся и размножившихся бактерий в мочевом пузыре. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности фаговой терапии при контроле катетер-ассоциированных инфекций в урологии, и в частности при инфицировании катетеров *P. mirabilis*.

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам, в том числе эшерихий, – широко распространена и является одной из актуальнейших проблем здравоохранения во всем мире [13,26,29,43]. Особое место в этой проблеме занимает устойчивость грамотрицательных бактерий к бета-лактамам антибиотикам – наиболее востребованному и безопасному классу антимикробных препаратов. Эта резистентность чаще всего связана с продукцией ими ферментов – бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), гидролизующих все бета-лактамы, кроме карбапенемов, а также разнообразных генетических вариантов карбапенемаз, в том числе – металлбета-лактамаз (МБЛ), активных против всех антибиотиков этого класса. Характеристика этих ферментов и распространенность устойчивости микроорганизмов, обусловленная продукцией МБЛ, была освещена нами ранее [10].

По данным А.С. Киреевой и соавт. [12], среди лидирующих патогенов во всех возрастных группах при инфекции мочевых путей доминировала *E. coli* с уровнем БЛРС до 78,4%, при этом у взрослых пациентов отмечался рост резистентности на 55,4%. Для эмпирического лечения уроинфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС, существует небольшое количество антибиотиков. В связи с этим, K. Linsenmeyer и соавт. [41] изучили активность фосфомицина против БЛРС-продуцентов в 3-х клиниках для ветеранов. Продуцентов БЛРС среди энтеробактерий оказалось 19,9%, *Klebsiella* достоверно чаще, чем эшерихии продуцировали БЛРС. Но у большинства изолятов сохранилась чувствительность к фосфомицину, хотя резистентность клебсиелл в сравнении с предыдущими годами немного повысилась.

J.D. Lutgring и соавт. [42] отмечают, что появление и распространение карбапенемаз-продуцирующих карбапенем-устойчивых *Enterobacteriaceae* является существенным негативным фактором для общественного здравоохранения любой страны. Помимо устойчивости к бета-лактамам, в последние годы во многих странах мира

возрастает резистентность уропатогенных эшерихий к фторхинолонам, что отмечается в расширенном докладе ВОЗ (2014). В рамках мировой исследовательской программы мониторинга основных тенденций антибиотикорезистентности патогенов SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends program) в 2009-2010 гг. было выделено 1643 изолята из образцов мочи пациентов, госпитализированных по поводу инфекций мочевыводящих путей. Ципрофлоксацин и левофлоксацин оказались неэффективными в отношении БЛРС-продуцентов, процент чувствительных штаммов составил всего 14,6 и 15,9%. Эти наблюдения подчёркивают необходимость продолжения мониторинга чувствительности к антимикробным препаратам нозокомиальных штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов, госпитализированных по поводу инфекций мочевыводящих путей [34].

В семи регионах Китая было проведено масштабное исследование механизмов устойчивости госпитальных эшерихий (включая уроштаммы) к фторхинолонам с помощью фенотипических методов и мультилокусного секвенирования. При изучении 590 штаммов эшерихий, резистентность к ципрофлоксацину составила 51,2%, к левофлоксацину – 47,9%. Определены гены резистентности, их мутации, филогенетический анализ изолятов показал, что устойчивость к фторхинолонам у исследованных эшерихий развивалась из разных источников [58].

C. Nabet и соавт. [45] считают, что в настоящее время имеют место не учитываемые ранее (скрытые) эпидемии инфекций, вызванных полирезистентными *E. coli*. Из-за широкого распространения инфекций мочевыводящих путей миллиарды генов резистентности попадают в сточные воды госпиталей, в которых микроорганизмы разрушаются под влиянием различных методов обработки, а гены устойчивости продолжают циркулировать.

Очевидно, что необходимы неотложные и продуктивные меры для преодоления данной ситуации. Учитывая небольшое число новых препаратов, появление которых ожидается в ближайшие 5-10 лет, разумное применение доступных антибиотиков остается единственным способом отсрочить развитие резистентности. Ответственность за результаты этой борьбы несут специалисты разных направлений (урологи, инфекционисты, хирурги, химиотерапевты, микробиологи и др.). Важно учитывать региональные особенности микроорганизмов и показатели резистентности, а также факторы риска наличия резистентных бактерий у больных отдельных категорий.

#### Литература

1. Аль-Баяти Б.М. и др. Определение гена вирулентности *fimH* уропатогенных штаммов *Escherichia coli*, выделенных при инфекциях мочевыводящих путей // Изв. ДГПУ. – 2015. – №3. – С. 52-55.
2. Аминова Э.М., Бахарева Л.И. Характеристика *Escherichia coli*, выделенной из мочи пациентов при различных клинических ситуациях // Вестн. Челябинского гос. ун-та. – 2013. – №7 (298). – Биология. – Вып. 2. – С. 51-52.
3. Бондаренко В.М., Халиуллина С.В., Фиалкина С.В. и др. Маркеры уропатогенности *E. coli* у детей с инфекцией мочеполовой системы // Детские инфекции. – 2004. – №3. – С. 21-23.
4. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П., Ленцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лаб. дело. – 1986. – №4. – С. 210-212.
5. Бухарин О.В., Гриценко В.А., Вялкова А.А. Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита г. Оренбург // Нефрол. и диализ. – 2001. – Т. 3, №4. – С. 469-475.
6. Гизатулина С.С. и др. Способ оценки состояния микрофлоры кишечника человека по количеству адгезивно-активных бактерий и типу адгезинов // Журн. микробиол. – 1991. – №2. – С. 21-23.
7. Жабченко И.А. Уропатогенные штаммы *Escherichia coli*: особенности функционирования, факторы вирулентности, значение

- в клинической практике // Таврический мед.-биол. вестн. – 2013. – Т. 16, №2 (ч. 2). – С. 62.
8. Иванова Е.И. и др. Определение частоты встречаемости генов, кодирующих способность к формированию связывания пилей у аутоштаммов *Escherichia coli* (ЭПК) // Клин. лаб. диагностика. – №1. – 2015. – С. 52-55.
9. Ивонин А.Г. Оценка адгезивных свойств штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ на модели эритроцитов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Казань, 2010. – 18 с.
10. Исхакова Х.И., Шадманова Н.А. Металлбетаалактамазы (МБЛ), продуцируемые грамотрицательными бактериями // Инфекция, иммунитет и фармакол. – 2015. – №5. – С. 118-124.
11. Кафтырева Л.А., Макарова М.А., Коновалова Т.А., Матвеева З.Н. Характеристика энтерогеморрагической *Escherichia coli* O145: H28, выделенной от пациента с гемолитико-уремическим синдромом // Микробиол., эпидемиол., иммунол. – 2013. – №5. – С. 100-104.
12. Киреева А.С., Заболотских Т.В., Серга А.П., Слепакова С.А. Резистентность к антибактериальным препаратам возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей // Бюл. ГОУ ВП «Амурская гос. мед. академия Минздравсоцразвития РФ» (Благовещенск). – 2011. – Вып. 41. – С. 69-71.
13. Конли Д. Резистентность к противомикробным препаратам: повторение "трагедии общего достояния" // Бюл. ВОЗ. – 2010. – Вып. 88. – №11.
14. Лебедев С.Н., Огурцова А.В., Червинец А.В. и др. Способ определения адгезии микроорганизмов на эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта и клеточной линии Her 2: Патент РФ №2630060. – 2012.12.12.
15. Перепанова Т.С., Волков Е.М. К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей // Экспер. и клин. урол. – 2015. – №1. – С. 100-104.
16. Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С. Способ выявления генов, детерминирующих адгезины, гемолизины, манноза-резистентные гемагглютинины у генитальных штаммов *Escherichia coli*: Патент РФ №2441879. – 2012.10.02.
17. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Острый цистит: подходы к выбору антимикробной терапии // Медицина неотложных состояний. – 2011. – №6. – С. 37.
18. Серегина Н.В., Честнова Т.В., Жеребцова В.А., Хромушин В.А. Адгезия обзор биофизических особенностей микробной адгезии // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – Т. XV, №3. – С. 173-177.
19. Скепьян Е.Н., Василевский И.В., Топтун П.Д. Анализ спектра возбудителей инфекций мочевыводящих путей и характеристика их чувствительности к противомикробным лекарственным средствам у детей на амбулаторном этапе // Мед. панорама. – 2013. – №8. – С. 35-38.
20. Честнова Т.В., Серегина Н.В. Особенности существования бактерий в составе биопленок на примере уропатогенных кишечных палочек. // Вестн. новых мед. технологий. – 2010. – Т. 17, №4. – С. 28-30.
21. Andersen T.E., Khandige S., Madelung M. et al. *Escherichia coli* uropathogenesis in vitro: invasion, cellular escape, and secondary infection analyzed in a human bladder cell infection model // Infect. Immun. – 2016. – Vol. 80, №5. – P. 1858-1867.
22. Alteri C.J., Mobley H.L. Quantitative profile of the uropathogenic *Escherichia coli* outer membrane proteome during growth in human urine // Infection and Immunity. – 2007. – Vol. 75. – P. 2679-2688.
23. Bahalo S., Tajbakhsh E., Tajbakhsh S. Detection of some virulence factors of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infection isolated of children in Shahrekord Iran by multiplex PCR middle-east // J. Sci. Res. – 2013. – Vol. 14, №1. – P. 29-32.
24. Bielaszewska M., Mellmann A., Zhang W. et al. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study // Lancet Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11. – P. 671-676.
25. Bien J., Sokolova O. Role of Uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage // Int. J. Nephrol. – 2012. – Vol. 2012. – P. 15.
26. Carlet J. et al. Antibiotic resistance: Protecting antibiotics- the declaration of the word alliance against antibiotic resistance // Indian J. Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 18, №10. – P. 643-645.
27. Carson L., Gorman S.P., Gilmore B.F. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 59. – P. 447-455.
28. Croxen M.A., Finlay B.B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity // Nature Rev. Microbiol. – 2010. – Vol. 8. – P. 26-38.
29. Deshpande P., Rodrigues C., Shetty A., Kapadia F. New Delhi metallo-beta lactamase (NDM-1) in Enterobacteriaceae: treatment options with carbapenems compromised // J. Assoc. Physic. India. – 2010. – Vol. 58. – P. 147-149.
30. Duriez P., Olivier Clermont O., Bonacorsi S. et al. Commensal *Escherichia coli* isolates are phylogenetically distributed among geographically distinct human populations // Microbiology. – 2011. – Vol. 147, №6. – P. 1671-1676.
31. Firoozeh F., Saffari M., Neamati F., Zibaei M. Detection of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with cystitis and pyelonephritis // Eskild Petersen, Aarhus, Denmark. – 2014. – Vol. 29. – P. 219-222.
32. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection // Nature Rev. Urol. – 2010. – Vol. 7. – P. 653-660.
33. Fu W., Forster T., Mayer O. et al. Bacteriophage cocktail for the prevention of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* on catheters in an in vitro model system // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – Vol. 54. – P. 397-404.
34. Hoban D.J., Nicolle L.E., Hawser S. et al. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) program: 2009-2010. Guidelines on urological infections // Guid. Europ. Assoc. Urol. – 2011.
35. Holling N., Lednor D., Tsang S. et al. Elucidating the genetic basis of crystalline biofilm formation in *Proteus mirabilis* // Infect. Immun. – 2014. – Vol. 82. – P. 1616-1626.
36. Hunstad D., Justice S. Intracellular lifestyles and immune evasion strategies of uropathogenic *Escherichia coli* // Ann. Rev. Microbiol. – 2010. – Vol. 64. – P. 203-221.
37. Jalalil H.R., Pourbakhsh A., Fallah F. Genotyping of Virulence Factors of Uropathogenic *Escherichia coli* by PCR // Novel. Biomed. – 2015. – Vol. 4. – P. 177-181.
38. Johnson J., Stell A. Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181. – P. 261-272.
39. Lehman S.M., Donlan R.M. Bacteriophage-mediated control of a two-species biofilm formed by microorganisms causing catheter-associated urinary tract infections in an in vitro urinary catheter model // Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol. 59. – P. 1127-1137.
40. Liu Shiwei, Ning Zhang, Zeliang Chen. Recurrent urinary tract infections caused by multidrug-resistant uropathogenic *Escherichia coli* implications for diagnosis and treatment // Europ. Urol. – 2013. – Vol. 63, №2. – P. 410-411.
41. Linsenmeyer K., Strymish Ju., Weir S. et al. Activity of fosfomycin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing uropathogens in patients in the community and hospitalized patients // Antimicrob. Agents Chemother. – 2016. – Vol. 60, №2. – P. 1134-1136.
42. Lutgring J.D., Brandi M. Limbago the Problem of carbapenemase - producing-arbapenem - resistant-Enterobacteriaceae detection // J. Clin. Microbiol. – 2016. – Vol. 54, №3. – P. 529-534.
43. Magilorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug - resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim acquired resistance // Clin. Microbiol. Infect. – 2012. – Vol. 18, №3. – P. 268-281.
44. Matthew A. Croxen and Brett Finlay B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity // Nature Rev. Microbiol. – 2010. – Vol. 8. – P. 37.
45. Nabet C., Raoult D. The hidden epidemic of *Escherichia coli* // Clin. Microbiol. Infect. – 2014. – Vol. 20 (Is. 11). – P. 0792-0793.
46. Nzakizwanayo J., Hanin A., Alves D.R. et al. Bacteriophage can prevent encrustation and blockage of urinary catheters by *Proteus mirabilis* // Antimicrob. Agents Chemother. – 2016. – Vol. 60, №3. – P. 1530-1536.
47. Oliveira F.A., Paludo K.S. et al. Virulence characteristics and antimicrobial susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* strains // Gen. Mol. Res. – 2011. – Vol. 10, №4. – P. 4114-4125.
48. Qin X., Hu F., Wu S.H. et al. Comparison of adhesin genes and antimicrobial susceptibilities between uropathogenic and intestinal commensal *Escherichia coli* // Strains. PLoS One. – 2013. – Vol. 8, №4. – P. 611-669.
49. Raksha R. et al. Occurrence and characterization of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract infections // Indian J. Med. Microbiol. – 2003. – Vol. 21, №2. – P. 102-107.
50. Ranjan K., Ranjan N., Chakraborty A. et al. An approach to uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract infections // J. Lab. Physic. – 2010. – Vol. 2, №2. – P. 70-73.
51. Sai Swaroop P. et al. Virulence-associated factors in *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections // Int. J. Curr. Microbiol. – 2013. – Vol. 2, №10. – P. 436-440.

52. Stickler D. Biofilm // Curr. Opin. Microbiol. – 1999. – Vol. 2, №3. – P. 270-275.

53. Talan D.A., Takhar S.S., Krishnadasan A. et al. Fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* infections in patients with pyelonephritis // Emerg. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 22, №9. – P. 1594-1603ю

54. Tarchouna M., Ferjani A., Selma W.B., Boukadida J. Distribution of uropathogenic virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection // Int. J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 17. – P. 450-453.

55. Toval F., Kohler C., Vogel U. Characterization of *Escherichia coli* isolates from hospital inpatients or outpatients with urinary tract infection // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52, №2. – P. 407-418.

56. Travis K. Price, Tanaka Dune, Evann E. Hilt et al. The clinical urine culture: enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms // J. Clin. Microbiol. – 2016. – Vol. 54. – P. 1216-1223.

57. Wafaa A. EL-Mosallamy, Somaya M. Desouky et al. Detection of some virulence factors and pyelonephritis-associated pilus (pap) encoding operon gene in uropathogenic *Escherichia coli* // Egypt. J. Med. Microbiol. – 2015. – Vol. 24, №3. – P. 37-43.

58. Zdriarski J., Svanborg C., Wult B. et al. Molecular basis of commensalism in the urinary tract: low virulence or virulence attenuation? // Infect. Immun. – 2008. – Vol. 76, №2. – P. 695-703.

59. Zhao L., Jing Zhang, Beiwen Zheng et al. Molecular epidemiology and genetic diversity of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*

isolates from patients with community. Onset infections in 30 Chinese county hospitals // J. Clin. Microbiol. – 2015. – Vol. 53, №3. – P. 767-770.

#### УРОПАТОГЕННЫЕ ЭШЕРИХИИ: ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Исхакова Х.И., Сапаева Ф.Р., Абдуллаев А.О.

*Освещены особенности E. coli, которые обычно встречаются при инфекциях мочевых путей, их адгезии, фенотипические методы определения адгезивности эшерихий с эритроцитами человека, клеточными культурами HEp-2, а также роль разновидностей пилей – P-фимбрий и фимбрий типа 1, которые определяются в реакции гемагглютинации с маннозой. Описаны системы мультиплексной ПЦР, особенности катетер-ассоциированных уроинфекций и тенденции формирования резистентности к антибиотикам. Приведены новые данные о патогенезе рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей в связи с обнаружением внутриклеточных бактериальных сообществ (биоленок) в пузырном эпителии.*

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей, уропатогенные *E.coli*, вирулентность, адгезии, P-фимбрий, фимбрий типа 1.

