

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОБИОТЫ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ ПОПУЛЯЦИИ РЕСПУБЛИКИ МАРИЙ ЭЛ

ВАЙСС ХАССАН АМИРА МОХАМЕДОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4589-6501, студентка 6 курса, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Россия, 424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1, e-mail: amira.waiss@mail.ru

НАСЫБУЛЛИНА АДЕЛЯ АРТУРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3849-0079, студентка 6 курса, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Россия, 424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1, e-mail: adelya.nasybullina1998@bk.ru

ПАСЫНКОВА ОЛЬГА ОЛЕГОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9117-8151; Scopus Author ID: 8248104000; Web of Science Researcher ID: AGW-8627-2022, RSCI Author ID: 218546; SPIN-код: 7853-0545; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры фундаментальной медицины, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Россия, 424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1, e-mail: o.o.pasynkova@yandex.ru

КРАСИЛЬНИКОВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3992-8135, главный врач ГБУ РМЭ «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн», Россия, 424037, Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 24, e-mail: krasdoc@yandex.ru

Реферат. Введение. В настоящее время наличие бактерий в моче рассматривается в качестве нормы, что позволило сформулировать концепцию уробииоты. Характеристики уробииоты варьируют в зависимости от региона проживания обследуемых, а также от их состояния здоровья, и могут изменяться во времени. **Целью** настоящего исследования явилось изучение характеристик микрофлоры мочи у госпитализированных долгожителей в сравнении с пациентами других возрастных групп, проживающих в Республике Марий Эл. **Материалы и методы исследования.** Определение бактерий в моче проводили с помощью стандартного бактериологического исследования средней порции мочи при произвольном мочеиспускании. Резистентность к антибактериальным средствам оценивали с помощью диско-диффузионного метода. Сравнение долей проводили с использованием критерия хи-квадрат. В исследование было включено 720 пациентов (2011-2018 год) на базе стационара г. Йошкар-Олы, распределенных на группы: I группа — молодой и зрелый возраст (с 18 по 59 лет), II группа — пожилые (с 60 по 89 лет), III группа — долгожители (90 и более лет). **Результаты и их обсуждение.** Вероятность обнаружения бактерий в моче при бактериологическом посеве варьировала от 56,4% до 86,9%, при отсутствии различия между пожилыми пациентами и долгожителями, но увеличении риска обнаружения бактерий по сравнению с молодыми пациентами в обеих подгруппах. У женщин наблюдалось снижение доли грамположительных бактерий в образцах мочи долгожителей, по сравнению с молодой подгруппой ($p=0,03$), так как среди долгожителей все выделенные бактерии были грамотрицательными. У мужчин доли грамположительных бактерий в образцах мочи были стабильными в трех возрастных группах. Наиболее часто в моче присутствовала *Escherichia coli* (56,8%). Устойчивость всех выделенных бактерий к аминогликозидам составила 13%, к фторхинолонам — 33,5%. Устойчивость *Escherichia coli* к аминогликозидам составила 9,6%, к фторхинолонам — 29,4%. **Заключение.** У госпитализированных долгожителей не возрастает вероятность обнаружения бактерий в моче по сравнению с пожилыми пациентами. Уробииота долгожителей характеризуется исчезновением грамположительных бактерий, в то время как у долгожителей мужского пола не меняется соотношение грамположительных и грамотрицательных бактерий. Фторхинолоны не могут использоваться в качестве эмпирической терапии инфекции мочевыводящих путей в исследуемом стационаре, так как частота локальной резистентности превышает 10%. Аминогликозиды могут рассматриваться в качестве стартовой эмпирической терапии. Нами обнаружено отсутствие роста вероятности обнаружения резистентных к аминогликозидам или фторхинолонам бактерий, включая *Escherichia coli*, в моче госпитализированных долгожителей, по сравнению с пожилыми пациентами и по сравнению с пациентами младше 60 лет.

Ключевые слова: микрофлора мочи, *Escherichia coli*, возрастные группы, резистентность к антибактериальным средствам, фторхинолоны, аминогликозиды.

Для ссылки: Вайсс Хассан А.М., Насыбуллина А.А., Пасынкова О.О., Красильников А.В. Характеристика уробииоты у госпитализированных долгожителей популяции Республики Марий Эл // Вестник современной клинической медицины. — 2023. — Т.16, вып.1. — С.7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).7-14.

URINE MICROFLORA PROPERTIES OF HOSPITALIZED LONG-LIVERS IN MARI EL REPUBLIC POPULATION

WEISS HASSAN AMIRA M., ORCID ID: 0000-0003-4589-6501, 6th year student, Medical institute of Mari State University, Russia, 424000, Yoshkar-Ola, Lenin sq., 1, e-mail: amira.waiss@mail.ru.

NASYBULLINA ADELYA A., ORCID ID: 0000-0003-3849-0079, 6th year student, Medical institute of Mari State University, Russia, 424000, Yoshkar-Ola, Lenin sq., 1, e-mail: adelya.nasybullina1998@bk.ru.

PASYNKOVA OLGA O., ORCID ID: 0000-0001-9117-8151; Scopus Author ID: 8248104000; Web of Science Researcher ID AGW-8627-2022, RSCI Author ID 218546; SPIN-code: 7853-0545, C. Med. Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of fundamental medicine, Medical institute of Mari State University, Russia, 424000, Yoshkar-Ola, Lenin sq., 1, e-mail: o.o.pasynkova@yandex.ru

Abstract. Introduction. Nowadays the presence of bacteria in the urine is considered to be the normal condition, that became the foundation of the urinal microflora conception. The characteristics of the urine microflora depend on the region and general health of the population and may change in time. **Aim.** Our goal was to assess the characteristics of urinary microbiota among hospitalized long-livers in comparison to the people of younger age groups living in Mari El Republic. **Materials and methods.** We used the standard bacteriological analysis of midstream free voiding urine and disc diffusion method. Statistical analysis was performed with the help of chi-square criteria. Totally, 720 hospitalized (during 2011-2018 years in Yoshkar-Ola hospital) patients were included into the analysis. Patients were divided into the three age groups: young (18-59 years old), elderly (60-89 years old), long-livers (90+ years old). **Results and discussion.** Probability of bacteria detection in the urine varied in the range 56,4% - 86,9% without difference between elderly and long-livers, however elderly and long-livers had significantly higher risk of bacteria detection in the urine compared to the young age group. In female long-livers we found only gram-negative bacteria, therefore the rate of gram-positive bacteria in the urine was significantly lower compared to the young age group ($p=0,03$). Males had stable rate of gram-positive bacteria in all three age groups. *Escherichia coli* (56,8%) was the most common potentially pathogenic bacteria found in the urine. The resistance rate to aminoglycosides among all bacteria was 13%, to fluoroquinolones — 33,5%. *Escherichia coli* resistance to aminoglycosides was 9,6%, to fluoroquinolones — 29,4%. **Conclusion.** Long-livers and elderly patients are characterized by the similar probability of bacteria detection in urine. Urine microflora of female long-livers contains no gram-positive bacteria. The prevalence of gram-positive bacteria in male long-livers was stable. Fluoroquinolones are not the drugs of choice for urine infection empiric therapy in our hospital due to the increased rate of resistance over the 10%. In contrast, aminoglycosides may be considered as a first-line empiric therapy. We found no increase of resistance rate among the long-livers compared to the patients of younger age groups.

Key words: urinary microbiota, *Escherichia coli*, age groups, antimicrobial drug resistance, fluoroquinolones, aminoglycosides.

For reference: Weiss Hassan AM, Nasybullina AA, Pasyukova OO, Krasilnikov AV. Urine microflora properties of hospitalized long-livers in Mari El Republic population. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(1): 7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).7-14.

Введение. В последнее время микробиота человека стала перспективной сферой исследований ученых, интересующихся вопросами здоровья и долголетия. Фокус внимания исследователей направлен также и на поиск связей между параметрами микробиоты и развитием болезней человека.

Долгое время существовало устойчивое представление о стерильности мочи [1]. Действительно, в молодом и среднем возрасте вероятность обнаружения бактерий в моче с использованием стандартного бактериологического исследования крайне мала. Однако в старшем возрасте при проживании в доме престарелых бактерии в моче в отсутствие симптомов инфекции обнаруживаются чаще, достигая 50% у женщин старше 80 лет, и 35% у мужчин той же возрастной группы [2].

В целом, на настоящий момент представляется, что скрининг на бессимптомную бакурию должен проводиться только у отдельных категорий пациентов: беременных, перед проведением инвазивных урологических вмешательств и перед пересадкой почки [3]. В то время как попытки эрадикации бактерий из мочи у других категорий пациентов не улучшали исходы [3].

Несмотря на недостаточно полное понимание характеристик микробиоты у здоровых индивидуумов, формируется концепция, что микробный дисбиоз может ассоциироваться с различными значимыми заболеваниями, не только мочевыводящего тракта (недержание мочи или инфекция), но и сахарным диабетом, рассеянным склерозом, а также злокачественными новообразованиями. Понимание того, что дисбиоз может стать причиной микробной инвазии, своего рода преинфекцией, открывает новые возможности для исследования профилактики, диагностики и лечения дисбиоза [2].

С этой точки зрения, обнаружение в моче патогенных бактерий может рассматриваться как дисбиоз мочевыводящего тракта, вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов инфекции. Тем более, что не всегда возможно точно разграничить симптоматическую инфекцию мочевыводящих путей от бессимптомной, особенно у пожилых пациентов с когнитивным дефицитом.

Целью настоящего исследования явилось определение видового состава и количественных характеристик условно-патогенной и патогенной микрофлоры мочи в зависимости от пола, возраста и их устойчивости к аминогликозидам и фторхинолонам.

Материалы и методы: 720 пациентам (475 женщинам и 245 мужчинам), находившимся на стационарном лечении в ГБУ РМЭ «Республиканский клинический госпиталь ветеринаров войн» («РКГВВ»), г. Йошкар-Ола, с 2011 по 2018 года, было проведено стандартное бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибактериальным средствам диско-диффузионным способом. При этом 433 пациента не имели симптомов инфекции мочевыводящих путей. Пациенты были госпитализированы: в неврологическое отделение (162 пациента) с диагнозом хроническая ишемия головного мозга, боль в спине, в том числе с радикулопатией; в хирургическое отделение (211 пациентов) — аденома простаты, почечная колика, стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; в кардиологическое отделение (174 пациента) — стабильная стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий; терапевтическое отделение (173 пациента) — хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма,

хроническая сердечная недостаточность. Сахарным диабетом страдал 71 пациент (9,9%), принимающий пероральные гипогликемические препараты. В анализ не включались пациенты с активными онкологическими заболеваниями, пациенты, не способные к самостоятельному передвижению, а также страдающие инсулинозависимым сахарным диабетом. Пациенты были поделены на 3 возрастные группы, I группа: молодой и зрелый возраст (с 18 по 59 лет) — 90 пациентов, II группа: пожилые (с 60 по 89 лет) — 574 пациента, III группа: долгожители (90 и более лет) — 56 пациентов. Оценивали доли пациентов, у которых не было выделено микроорганизмов, были выделены грамположительные или грамотрицательные микроорганизмы, устойчивые к аминогликозидам или фторхинолонам, а также доли пациентов, у которых были выделены микроорганизмы, относящиеся к генетически родственным группам энтеробактерий: *Escherichia coli*-*Citrobacter*, *Klebsiella*-*Enterobacter*-*Serratia*, *Proteus*-*Providencia*-*Morganella*, с распределением по трем возрастным группам и по полу.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Непрерывных переменных в данной работе не анализировалось. В качестве параметров описательной статистики для ненормально распределенных показателей рассчитывали доли пациентов, выраженные в процентах. Сравнение долей проводили с использованием критерия хи-квадрат. Различия долей считали достоверным при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.

Результаты и их обсуждение. Вероятность обнаружения бактерий в моче при бактериологическом посеве варьировала от 56,4% до 86,9% (см. табл. 1). При этом доля положительных исследований возрастала во II и III возрастных группах, как среди женщин, так и среди мужчин (табл. 1), однако у мужчин различие не было достоверным. У женщин наблюдался рост вероятности обнаружения бактерий в моче во II возрастной группе по сравнению с I возрастной группой на 46,3% ($p < 0,0001$), при отсутствии достоверного различия между I и III, II и III возрастными группами.

Статистически значимое различие по полу отмечалось лишь во II возрастной группе, у женщин на 26,1% больше положительных результатов, по сравнению с мужчинами ($p < 0,0001$).

При анализе всех пациентов вместе, без разделения по полу, различия между пожилыми и долгожителями не отмечалось, но наблюдалось повышение вероятности обнаружения бактерий в моче во II группе и III группе по сравнению с I возрастной группой (на 42,7%, $p < 0,0001$ и на 25,7%, $p = 0,016$, соответственно).

В анализе распределения бактерий с различным типом окраски по Граму у женщин наблюдалось снижение доли грамположительных бактерий в образцах мочи с I по III возрастную группу (табл. 1), при

этом различие достигло статистической значимости при сравнении I и III возрастных групп (на 100,0%, $p = 0,03$), а среди долгожителей все выделенные бактерии были грамотрицательными. При сравнении I и II возрастных групп женщин наблюдалась тенденция к снижению доли грамположительных бактерий (на 32,2%, $p = 0,069$). В противоположность женщинам, у мужчин доли грамположительных бактерий в образцах мочи были стабильными в трех возрастных группах (табл. 1).

При сравнении мужчин и женщин доля грамположительных бактерий была выше в образцах мочи у мужчин во всех трех возрастных группах, при этом во II и III возрастных группах различие достигло статистической значимости (доля грамположительных бактерий у мужчин на 61,2%, $p < 0,0001$, и на 100,0%, $p = 0,006$, выше, чем у женщин, соответственно).

Наиболее часто в моче присутствовала *Escherichia coli* (*E. coli*) (56,8%) (рис. 1). Доли других микроорганизмов составили: *Staphylococcus* (12,4%), *Enterococcus* (6,9%), *Enterobacter* (5,6%), *Klebsiella* (5,4%), *Proteus* (3,9%), *Citrobacter* (3,2%), *Pseudomonas* (2,4%), *Serratia* (1,5%), *Streptococcus* (1,2%), *Providencia* и *Morganella* (по 0,2%), другие (0,4%) (см. рис. 1).

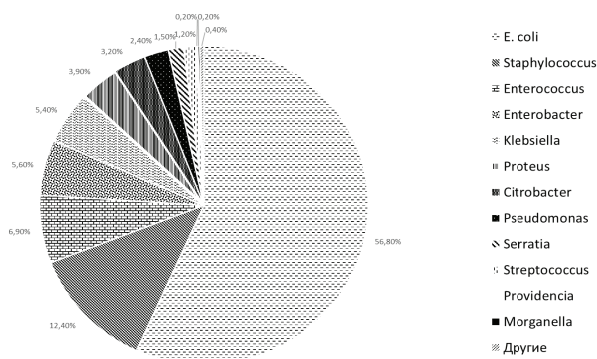


Рис. 1. Видовой состав и распространенность представителей микрофлоры мочи у госпитализированных пациентов ГБУ РМЭ «РКГВВ» (все пациенты вместе)
Fig 1. Urinary microflora species composition and distribution among the hospitalized patients of Republican Veteran's Clinical Hospital (patients combined)

При анализе спектра грамотрицательных бактерий из порядка энтеробактерии группа бактерий *Escherichia coli*-*Citrobacter* преобладала во всех возрастных группах, но у женщин в большей степени, чем у мужчин (во II возрастной группе на 46% больше доля у женщин, чем у мужчин, $p < 0,0001$, см. табл. 1). У мужчин во всех возрастных группах наблюдались более высокая распространенность бактерий из групп *Klebsiella*-*Enterobacter*-*Serratia* и *Proteus*-*Providencia*-*Morganella* по сравнению с женщинами, различие достигло статистической достоверности во II возрастной группе (на 185% и 119% выше распространенность у мужчин, чем у женщин, соответственно, $p < 0,0001$ в обоих случаях сравнения).

В анализе распространенности грамотрицательных бактерий из порядка энтеробактерии в зависи-

Таблица 1
Видовой состав, характеристики микрофлоры мочи и устойчивость к фторхинолонам и аминогликозидам
в зависимости от пола и возраста

Table 1
Urinary microflora species composition, characteristics and resistance to fluorquinolones and aminoglycosides in
different gender and age groups

Характеристики	Пол	возрастные группы			Всего	P ₁	P ₂	P ₃	Всего			P ₁	P ₂	P ₃	
		возрастные группы							возрастные группы						
		1	2	3					1	2	3				
Бактерии обнаружены	Мужской	56,4	68,9***	73,1	66,9***	0,09	0,671	0,149	57,1	81,5	76,8	78,2	0,0001*	0,39	0,016*
	Женский	59,4	86,9***	76,9	84,4***	0,0001	0,152	0,157							
Грамм	Мужской	35,5	36,9***	31,6**	36***	0,882	0,653	0,777	30,8	20,1	14	20,6	0,074	0,33	0,05
	Женский	21,1	14,3***	0**	13,8***	0,416	0,069	0,03							
Группа E. coli- Citrobacter	Мужской	50	57,8***	54,5	55,9***	0,563	0,674	0,97	65,6	79,8	70,6	78,1	0,1	0,42	0,65
	Женский	80	84,3***	73,7	83,6***	0,877	0,12	0,369							
Группа Klebsiella- Enterobacter-Serratia	Мужской	31,3	32,8***	27,3	32,3***	0,563	0,674	0,97	21,9	15,2	23,5	16,3	0,1	0,42	0,65
	Женский	13,3	11,5***	26,3	12,3***	0,877	0,12	0,369							
Группа Proteus- Providencia-Morganella	Мужской	18,8	9,4***	18,2	11,8***	0,563	0,674	0,97	12,5	5,0	5,9	5,5			
	Женский	6,7	4,3***	0	4,1***	0,877	0,12	0,369							
Устойчивость к ами- ногликозидам у всех бактерий	Мужской	4,2	24,4**	14,3	19,2*	0,028*	0,403	0,264	10	13,8	9,1	13	0,501	0,45	0,9
	Женский	20	11,3**	5,3	11,2*	0,304	0,416	0,185							
Устойчивость к фторхинолонам у всех бактерий	Мужской	42,9	36,8	47,1	38,7	0,565	0,425	0,783	40	32,6	41	33,5	0,314	0,28	0,92
	Женский	37,5	29,9	36,8	30,4	0,519	0,522	0,968							
Устойчивость к ами- ногликозидам у E. coli	Мужской	12,5	15,4	0	12,8	0,84	0,399	0,46	15,8	9,6	5,9	9,6	0,383	0,61	0,35
	Женский	18,2	9,2	7,7	9,4	0,323	0,857	0,439							
Устойчивость к фтор- хинолонам у E. coli	Мужской	75*	23,3	25	32,6	0,006	0,941	0,098	47,4	28,4	25	29,4	0,08	0,74	0,15
	Женский	27,3*	27,6	23,1	27	0,982	0,723	0,146							

Примечание: В столбцах 1, 2, 3 и «Всего» представлены доли пациентов, выраженные в процентах. P₁ - достоверность между 1 и 2 возрастными группами; P₂ - достоверность между 2 и 3 возрастными группами; P₃ - достоверность между 3 и 1 возрастными группами; *** - p<0,001 при сравнении между мужчинами и женщинами; ** - p<0,01 при сравнении между мужчинами и женщинами; * - p<0,05 при сравнении между мужчинами и женщинами.

мости от возраста в моче мужчин и женщин значительно изменения спектра не отмечалось. При объединении мужчин и женщин вместе нами была зарегистрирована тенденция к изменению доли бактерий во II возрастной группе по сравнению с I возрастной группой — повышение доли бактерий из группы *Escherichia coli*-*Citrobacter* на 21,6%, снижение доли бактерий из группы *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* на 30,6%, и снижение доли бактерий из группы *Proteus-Providencia-Morganella* на 60% ($p=0,1$).

Устойчивость к аминогликозидам выделенных из мочи бактерий уменьшается с I по III возрастные группы у женщин, не достигая статистической достоверности (табл. 1). У мужчин наблюдался рост резистентности к аминогликозидам во II возрастной группе на 481% по сравнению с I возрастной группой ($p=0,028$). При объединении пациентов обоего пола вместе резистентность к аминогликозидам в различных возрастных группах не меняется. У мужчин резистентность выделенных из мочи бактерий была выше по сравнению с женщинами во II возрастной группе (в пожилом возрасте) на 115,9%, $p=0,006$.

При анализе резистентности к фторхинолонам значимого различия риска в зависимости от возраста и пола не наблюдалось. В объединенной по возрасту группе риск выявления резистентных к фторхинолонам бактерий имел тенденцию к повышению на 27,3% у мужчин по сравнению с женщинами ($p=0,07$).

Устойчивость к аминогликозидам выделенных из мочи штаммов *E. coli* уменьшается с I по III возрастные группы у женщин, мужчин, и в целом, без разделения по полу, не достигая статистической достоверности (табл. 1). Также не отмечалось влияние пола на резистентность *E. coli* к аминогликозидам.

Что касается резистентности к фторхинолонам, у женщин значимого изменения профиля резистентности в зависимости от возраста не наблюдалось, у мужчин отмечалась очень высокая резистентность в I возрастной группе, которая достоверно снижалась во II возрастной группе на 68,9% ($p=0,006$) и оставалась сниженной в III возрастной группе. Также у мужчин в I возрастной группе уровень резистентности *E. coli* к фторхинолонам превышал уровень резистентности среди женщин того же возраста на 63,6% ($p=0,04$), при отсутствии различий в других возрастных группах и в целом по полу (табл. 1).

Также мы обнаружили более высокую долю бактерий различных видов резистентных одновременно к аминогликозидам и фторхинолонам, выделенных из мочи мужчин, по сравнению с женщинами (14,5% против 5,7%, соответственно, $p=0,016$), но доля резистентных к двум антибактериальным препаратам *E. coli* у мужчин и женщин была сравнимой (5,3% против 4,2%, $p=0,72$).

В нашем исследовании наблюдалась более высокая доля выявления бактерий в моче, по сравнению с данными других исследователей, как в молодой группе (до 60 лет), так и в пожилом возрасте, и

среди долгожителей (до 86,9%). По данным других авторов, в среднем возрасте среди бессимптомных амбулаторных пациентов бактериурия отмечалась у менее 5% женщин и приблизительно 1% мужчин, данный параметр возрастал до приблизительно 10% у женщин в возрасте 70 лет и старше, и 20% у женщин и 5-10% мужчин в возрасте 80 лет и старше [4]. При многократном обследовании на протяжении 1,5 лет в популяции лиц в возрасте 80 лет и старше бессимптомная бактериурия была зарегистрирована еще чаще: у 37% женщин и 20% мужчин [5]. Госпитализация повышает риск выявления бактериурии — до 50% у женщин и до 34% у мужчин в возрасте старше 65 лет [6]. Повышение вероятности выявления бактерий в моче в нашем исследовании вероятно связано с особенностью отбора пациентов в когорту — оценка бактериурии проводилась у госпитализированных пациентов по решению лечащего врача, что могло повысить вероятность обнаружения бактериурии.

Как и по данным других исследований, в изученной нами популяции с увеличением возраста доля положительных результатов бактериологического анализа мочи возрастала, особенно после 60 лет, однако при этом группа долгожителей не отличалась от группы пожилых пациентов по частоте бактериурии, как мужского, так и женского пола.

Согласно представленным выше публикациям, женский пол ассоциировался с большим риском бактериальной колонизации мочевыводящих путей. В нашем исследовании это нашло подтверждение во II возрастной группе.

В проведенном нами исследовании неожиданно оказалось много случаев бактериурии, вызванной грамположительной микрофлорой (20,6%), хотя грамположительные микробы ответственны лишь за 9,4% случаев инфекций мочевыводящих путей [7]. По данным Biggel M. и др. в пожилой популяции пациентов (от 67 до 104 лет) у мужчин доля грамположительных микробов составила от 33,33% до 66,66%, у женщин от 8,1% до 13,5% [8], что согласуется с нашими данными. К сожалению, в исследовании Biggel M. и др. не было оценено различие в зависимости от возрастных групп, но у женщин доля грамположительных возбудителей бессимптомной бактериурии была намного ниже, чем у мужчин, что согласуется с нашими результатами (табл. 1).

Причиной, объясняющей более высокий процент обнаружения кишечных грамотрицательных бактерий в моче у женщин, является более короткая уретра, которая открывается наружу ближе к анусу, по сравнению с мужчинами [9]. В результате, микроорганизмы, присутствующие в уробиоте мужчин, обычно сходны с микробиотой кожи, в то время как женская уробиота обычно сходна с микробиотой влагалища [10]. Исследования динамики женской уробиоты показали повышение сходства с микробиотой кожи во время менструаций и увеличение вероятности обнаружения *Staphylococcus* и *Streptococcus* после полового контакта [10]. Таким образом, исчезновение грамположительных бактерий из мочи долгожительниц может объясняться

уменьшением уровня эстрогенов, изменением микробиоты влагалища или полового поведения [11].

В ходе настоящего исследования было выявлено, что наиболее частым микроорганизмом, обнаруживаемым в моче госпитализированных пациентов, была *Escherichia coli*. Данные результаты согласуются с другими исследованиями [7, 12]. Преобладание *E. coli* в моче женщин по сравнению с мужчинами в различных возрастных группах, также является характерным феноменом [4, 7, 8, 13]. Поскольку ранее было отмечено совпадение клонов *E. coli*, найденных в кишечнике и в моче одного и того же пациента, то, наиболее вероятно, преобладание группы *E. coli*-*Citrobacter* в моче женщин, по сравнению с мужчинами, обусловлено особенностями анатомического строения, а также колонизацией микрофлорой кишечника не только мочевыводящих путей, но и влагалища [14].

Наши данные по резистентности *E. coli*, выделенной из мочи, к фторхинолонам и аминогликозидам согласуются с данными из Ирана (31% резистентных к фторхинолонам и 15,3 % резистентных к аминогликозидам штаммов) [15] и России (36,9% штаммов, резистентных к фторхинолонам) [16]. Однако есть регионы с более высоким уровнем резистентности, например в Индии резистентность к фторхинолонам составляет 48% [17]. В европейских странах резистентность уропатогенной *E. coli* к фторхинолонам ниже, составляя 22,3% в 2014 году [18]. Таким образом, имеется выраженное зависящее от региона варьирование резистентности урологических патогенов к антибактериальным препаратам, что нуждается в изучении и мониторинге. В связи с тем, что локальная резистентность к фторхинолонам в нашем стационаре превышает 10%, применение этой группы антибактериальных средств с целью лечения инфекции мочевыводящих путей может быть рекомендована только при подтверждении чувствительности данными антибиотикограммы [19]. В нашем исследовании частота резистентности всех бактерий, выделенных из мочи, к аминогликозидам находится в диапазоне от 10% до 20%, а резистентность к аминогликозидам *E. coli* меньше 10%. На настоящий момент экспертное мнение в отношении рекомендаций по применению аминогликозидов на основании уровня резистентности не разработано [19]. В регионах с высоким уровнем резистентности к фторхинолонам для лечения пиелонефрита в амбулаторных условиях рассматриваются длительно действующие парентеральные антибактериальные препараты (цефтриаксон и аминогликозиды) [19]. Аминогликозиды также могут применяться и для лечения менее тяжелых инфекций мочевыводящих путей (например, цистита), так как концентрации аминогликозидов в моче в 100 раз превышают сывороточные [20]. Из-за высокой концентрации в моче аминогликозиды оказывают эффект даже в отсутствие чувствительности по данным антибиотикограммы [21]. Таким образом, исходя из вышеперечисленного, аминогликозиды могут рассматриваться в качестве препарата эмпирической терапии.

У пожилых пациентов может быть выше вероятность обнаружения резистентных к антибактериальным препаратам штаммов, так как такие пациенты

чаще госпитализируются, в результате увеличения средней продолжительности жизни, слабой иммунной системы, повторных инфекций. Также известно, что госпитализации повышают трансмиссию устойчивых бактериальных штаммов внутри стационара и популяции [22].

Однако в нашем исследовании у долгожителей резистентность бактерий к аминогликозидам, в целом, и *E. coli*, в том числе, не возрастала по сравнению с другими возрастными группами. Напротив, у женщин наблюдалось численное снижение резистентности с возрастом. Рост резистентности к аминогликозидам был отмечен только у мужчин во II возрастной группе по сравнению с I возрастной группой, что не было связано с профилем чувствительности *E. coli*, так как у *E. coli*, выделенной из мочи мужчин, резистентность к аминогликозидам не менялась в зависимости от возраста пациента. По данным другого исследования, в котором производилось сравнение между группами в возрасте младше и старше 60 лет, различия в резистентности к аминогликозидам *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* не регистрировались [23].

Как и резистентность к аминогликозидам, резистентность к фторхинолонам у долгожителей не возрастала ни у мужчин, ни у женщин. Напротив, наиболее высокая резистентность наблюдалась среди штаммов *E. coli*, выделенных из мочи мужчин I (младшей) возрастной группы. Наши данные отличаются от данных других исследователей, которые показали повышение вероятности резистентности *E. coli* к фторхинолонам с возрастом [24]. Но в данной работе было больше участников в возрасте до 60 лет, включая детей. Кроме того, в группе до 60 лет анализ проводился в подгруппах с интервалом в 10 лет, а пациенты старше 70 лет были объединены в одну группу. Таким образом, различие в изменении резистентности с возрастом могло быть обусловлено различиями в выделении групп пациентов по возрасту. В другом исследовании также наблюдалось повышение резистентности к фторхинолонам у пациентов в возрасте старше 60 лет по сравнению с группой в возрасте младше 60 лет [23], но в нем принимали участие только пациенты с мочекаменной болезнью. Еще одно интересное исследование было проведено в Швейцарии, включавшее 5246 образцов мочи, полученных как от амбулаторных, так и от госпитализированных пациентов (в возрасте от 15 лет и старше), в котором было показано, что наибольший уровень резистентности *E. coli* к антибактериальным средствам отмечается в изолятах из мочи пациентов в возрасте 50-79 лет, в то время как у пациентов в возрасте старше 80 лет наблюдается либо снижение уровня резистентности (к амоксициллину) либо уровень резистентности не меняется (к ципрофлоксацину). При этом зависимости от возраста резистентности к аминогликозидам не было отмечено [25].

Авторы нескольких исследований показали, что *E. coli*, выделенная из мочи мужчин, более устойчива к фторхинолонам [Отношение шансов (ОШ) 1,93, 95%, доверительный интервал (ДИ) 1,73–2,17], и аминогликозидам (ОШ 1,90, 95%, ДИ 1,45–2,47) по сравнению с изолятами из мочи женщин [24; 25]. В

нашем случае при анализе резистентности *E. coli* к аминогликозидам достоверных закономерностей не было выявлено. Однако в анализе резистентности всех микроорганизмов вместе в выделенных по полу группам у мужчин наблюдались более высокие доли резистентных к аминогликозидам бактерий во II возрастной группе и во всех возрастных группах вместе по сравнению с женщинами. Что касается взаимосвязи пола и чувствительности к фторхинолонам, то у мужчин всех возрастов вместе взятых обнаруживается тенденция к более высокой резистентности всех выделенных бактерий к данной группе антибактериальных средств по сравнению с женщинами. А среди штаммов *E. coli*, выделенных у мужчин I возрастной группы, резистентность была приблизительно в 5 раз выше, чем у женщин того же возраста.

Причина более высокой резистентности микроорганизмов, выделенных из мочи мужчин не выяснена. В качестве рабочей гипотезы, нуждающейся в проверке, может быть выдвинута версия взаимосвязи между резистентностью и отдельными генами, ответственными за вирулентность *E. coli*, так как гены резистентности и гены вирулентности могут наследоваться совместно [26].

Заключение. У госпитализированных долгожителей не возрастает вероятность обнаружения бактерий в моче, по сравнению с пожилыми пациентами.

Уробиота долгожительниц характеризуется исчезновением грамположительных бактерий, в то время как у долгожителей мужского пола не меняется соотношение грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Преобладающим микроорганизмом, обнаруженным в моче госпитализированных пациентов, являлась *E. coli*. Доля группы *E. coli*-Citrobacter была выше среди женщин, по сравнению с мужчинами.

Резистентность всех выделенных возбудителей к фторхинолонам составила 33,5%, к аминогликозидам — 13%, резистентность *E. coli* — 29,4% и 9,6%, соответственно.

В ГБУ РМЭ «РКГВВ» фторхинолоны не могут использоваться в качестве эмпирической терапии инфекции мочевыводящих путей, так как частота локальной резистентности превышает 10%. В отличие от фторхинолонов, аминогликозиды могут рассматриваться в качестве стартовой эмпирической терапии.

Нами обнаружено отсутствие роста вероятности обнаружения резистентных к аминогликозидам или фторхинолонам бактерий, включая *E. coli*, в моче госпитализированных долгожителей, по сравнению с пожилыми пациентами и по сравнению с пациентами младше 60 лет.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Разработка плана и дизайна исследования производилась всеми авторами, внесшими равнозначный вклад в написание рукописи. Оконча-

тельная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, et al. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2020; 11 (2): e00218-20. DOI: 10.1128/mBio.00218-20
2. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging health*. 2013; 9 (5): 519-528. DOI: 10.2217/ahe.13.38
3. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2019; 68 (10): e83–e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121
4. Rodhe N, Mölsted S, Englund L, Svärdsudd K. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. *Family Practice*. 2006; 23 (3): 303–307. DOI: 10.1093/fampra/cml007
5. Rodhe N, Lofgren S, Matussek A, et al. Asymptomatic bacteriuria in the elderly: High prevalence and high turnover of strains. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2008; 40 (10): 804-810. DOI: 10.1080/00365540802195242
6. Kaye D, Boscia J, Abrutyn E, Levison ME. Asymptomatic bacteriuria in elderly. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 1989; 100: 155–162. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376456/>
7. Magliano E, Grazioli V, Defflorio L, et al. Gender and Age-Dependent Etiology of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *The Scientific World Journal*. 2012; 2012. DOI: 10.1100/2012/349597
8. Biggel M, Heytens S, Latour K., et al. Asymptomatic bacteriuria in older adults: the most fragile women are prone to long-term colonization. *BMC Geriatrics*. 2019; 19 (1): 170. DOI: 10.1186/s12877-019-1181-4
9. Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A, et al. Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. *The Journal of Urology*. 1997; 157 (3): 1127–1129. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)65154-1
10. Kenneally C, Murphy CP, Sleator DR, Culligan EP. The urinary microbiome and biological therapeutics: Novel therapies for urinary tract infections. *Microbiological Research*. 2022; 259: 127010. DOI:10.1016/j.micres.2022.127010
11. Neugent ML, Kumar A, Hulyalkar NV, et al. Recurrent urinary tract infection and estrogen shape the taxonomic ecology and functional potential of the postmenopausal urobiome. *bioRxiv*. 2021: 11.06.467345. DOI: 10.1101/2021.11.06.467345
12. Adu-Oppong B, Thanert R, Wallace MA, et al. Substantial overlap between symptomatic and asymptomatic genitourinary microbiota states. *Microbiome*. 2022; 10 (1): 1-13. DOI: 10.1186/s40168-021-01204-9

13. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000–2009). *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13 (1): 1-14. DOI: 10.1186/1471-2334-13-19
14. Moreno E, Andreu A, Pérez T, et al. Relationship between *Escherichia coli* strains causing urinary tract infection in women and the dominant faecal flora of the same hosts. *Epidemiology and Infection*. 2006; 134 (5): 1015-1023. DOI: 10.1017/S0950268806005917
15. Ghavidel M, Gholamhosseini-Moghadam T, Nourian K, Ghazvini K. Virulence factors analysis and antibiotic resistance of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients in northeast of Iran. *Iranian Journal of Microbiology*. 2020; 12 (3): 223-230. DOI: 10.18502/ijm.v12i3.3240
16. Кузнецова М.В., Проворова С.В., Кубарев О.Г., и др. Сравнительная характеристика штаммов уропатогенной *Escherichia coli*, выделенных в условиях поликлиники и стационара // Урология. – 2008. – № 6. – С. 37-44. [Kuznesova MV, Provorova CV, Kubarev OG, et al. Sravnitel'naya harakteristika shtammov uropatogennoj *Escherichia coli*, vydelennyh v usloviyah polikliniki i stacionara [Comparative characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated in polyclinic and hospital conditions]. *Urologia* [Urology]. 2008; (6): 37-44. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2018.6.37-44
17. Jadhav S, Hussain A, Devi S, et al. Virulence characteristics and genetic affinities of multiple drug resistant uropathogenic *Escherichia coli* from a semi urban locality in India. *PloS one*. 2011; 6 (3): e18063. DOI:10.1371/journal.pone.0018063
18. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Frontiers in Microbiology*. 2017; 8: 1566-1588. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01566
19. Gupta K, Hooton TM, Naber KN, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52 (5): 561-564. DOI: 10.1093/cid/ciq257
20. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD. A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018, 63 (1): e02165-18. DOI: 10.1128/AAC.02165-18
21. Wie SH, Kim HW, Chang UI. Effects of gentamicin monotherapy for the initial treatment of community-onset complicated non-obstructive acute pyelonephritis due to Enterobacteriaceae in elderly and non-elderly women. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20 (11):1211–1218. DOI: 10.1111/1469-0691.12711
22. Ott E, Saathoff S, Graf K et al. The prevalence of nosocomial and community acquired infections in a university hospital: an observational study. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013; 110 (31-32): 533-540. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0533
23. Gu J, Song P, Chen X., et al. Comparative study of the bacterial distribution and antimicrobial susceptibility of uropathogens in older and younger patients with urinary stones. *BMC Geriatrics*. 2022; 22 (1): 195. DOI: 10.1186/s12877-022-02886-y
24. Boyd LB, Atmar RL, Randall GL, et al. Increased fluoroquinolone resistance with time in *Escherichia coli* from >17,000 patients at a large county hospital as a function of culture site, age, sex, and location. *BMC Infectious Diseases*. 2008; 8 (1): 1-7. DOI:10.1186/1471-2334-8-4
25. Erb S, Frei R, Sutter ST, et al. Basic patient characteristics predict antimicrobial resistance in *E. coli* from urinary tract specimens: a retrospective cohort analysis of 5246 urine samples. *Swiss Medical Weekly*. 2018; 148: w14660. DOI: 10.4414/smw.2018.14660
26. Bunduki GK, Heinz E, Phiri VS, et al. Virulence factors and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from urinary tract infections: a systematic review and metaanalysis. *BMC Infectious Diseases*. 2021; 21 (1): 1-13. DOI: 10.1186/s12879-021-06435-7