

Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011)

И.С. Палагин¹, М.В. Сухорукова¹, А.В. Дехнич¹, М.В. Эйдельштейн¹,
А.Н. Шевелев¹, А.В. Гринев², Т.С. Перепанова³, Р.С. Козлов¹,
исследовательская группа «ДАРМИС»*

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, Смоленск, Россия

² ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, Смоленск, Россия

³ ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва, Россия

* Исследовательская группа «ДАРМИС»

(Е.Д. Агапова¹, А.С. Анкирская², И.Р. Валиуллина³, О.П. Галеева⁴, Л.В. Гудкова⁵, Д.В. Гуменецкий⁶, А.В. Жестков⁷,
М.И. Коган⁸, Л.В. Козлова⁹, И.В. Малев¹⁰, Е.Н. Москвитина¹¹, И.Г. Мултых¹², Т.Л. Настаушева¹³, И.Г. Никольская¹⁴,
Э.А. Ортенберг¹⁵, О.В. Полухина¹⁶, С.М. Розанова¹⁷, А.М. Савичева¹⁸, А.И. Сафина¹⁹, С.В. Скальский²⁰,
О.В. Татарнинова²¹, Б.В. Трапезникова²², С.Г. Хасанова²³)

¹ГУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия

²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава республики Татарстан, Казань, Россия

⁴ГУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава республики Татарстан, Казань, Россия

⁵ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», Томск, Россия

⁶МБУЗ «Городская клиническая больница №6», Челябинск, Россия

⁷ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

⁸ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

⁹ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

¹⁰ОГБУЗ «Поликлиника №3», Смоленск, Россия

¹¹ФГБУЗ «Клиническая больница №81» Федерального медико-биологического агентства, Северск, Россия

¹²ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

¹³ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

¹⁴Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва, Россия

¹⁵ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень, Россия

¹⁶ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹⁷МБУ «Клинико-диагностический центр», Екатеринбург, Россия

¹⁸ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

¹⁹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия

²⁰ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, Омск, Россия

²¹ГБУ Республики Саха «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

²²БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия

²³ГБУЗ «Городская клиническая больница №21» Республики Башкортостан, Уфа, Россия

Контактный адрес:

Иван Сергеевич Палагин

Эл. почта: ivan.palagin@gmail.com

Цель. Изучить этиологическую структуру и чувствительность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей (ИМП) в России в отдельных субпопуляциях пациентов к клинически используемым для лечения ИМП антимикробным препаратам.

Материал и методы. В рамках проспективного эпидемиологического исследования «ДАРМИС», проводимого в 2010-2011 гг. в 26 центрах в 18 городах России, были проанализированы 903 штамма, полученные от детей и взрослых обоего пола всех возрастных групп с острыми (и обострением хронических) внебольничными ИМП, включая беременных с бессимптомной бактериурией.

Результаты. Среди изолятов, полученных во всех субпопуляциях пациентов, доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 85,4%, в том числе *E. coli* была возбудителем внебольничных ИМП у 65,1% пациентов. Из пероральных препаратов наибольшей активностью в отношении всех *E. coli* обладали фосфомицин (98,3%), нитрофурантоин (97,8%) и цефтибутен (93,4%). Также высокую активность продемонстрировал фуразидин. В отношении всех

представителей семейства *Enterobacteriaceae* наибольшей активностью (для более 90% штаммов) среди пероральных препаратов обладал только фосфомицин (91,8%); нитрофурантоин и цефтибутен были активны в отношении 85,6 и 89,5% штаммов соответственно. Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении всех *E. coli* обладали меропенем и имипенем (устойчивых к ним штаммов выделено не было), также высокой *in vitro* активностью обладали эртапенем (99,8%), амикацин (97,9%), пиперациллин/тазобактам (93,0%), гентамицин (90,1%) и цефалоспорины III-IV поколения. В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* также наиболее активными были карбапенемы.

Выводы. Полученные в ходе исследования «ДАРМИС» данные по антибиотикорезистентности уропатогенов позволяют оценить возможности для применения антимикробных препаратов в эмпирической терапии внебольничных ИМП в России.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, уропатогены, антибиотикорезистентность, эмпирическая терапия.

Current State of Antibiotic Resistance of Pathogens Causing Community-Acquired Urinary Tract Infections in Russia: «ДАРМИС» Study (2010–2011)

I.S. Palagin¹, M.V. Sukhorukova¹, A.V. Dekhlich¹, M.V. Edelstein¹, A.N. Shevelev¹, A.V. Grinyov², T.S. Perepanova³, R.S. Kozlov¹, «ДАРМИС» Study Group

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

³ Institute of Urology, Moscow, Russia

Objectives. To investigate etiology and susceptibility of pathogens causing community-acquired urinary tract infections (UTIs) in different regions of Russia in various patients' subsets to the most clinically used antimicrobials.

Material and Methods. A total of 903 uropathogens isolated from urine samples of children and adults of all age groups with acute (and recurrence of chronic) community-acquired UTIs, including pregnant women with asymptomatic bacteriuria were collected in 26 centers of 18 cities in Russia during 2010–2011 and included in the «ДАРМИС» study.

Results. Among the identified microorganisms the most prevalent uropathogens were *Enterobacteriaceae* spp. (85.4%) and *E. coli* (65.1%). The most active oral drugs against *E. coli* were fosfomycin (98.3%), nitrofurantoin (97.8%) and ceftibuten (93.4%). Furazidin also demonstrated a high rate of activity against *E. coli* strains. Out

of oral antibiotics only fosfomycin was active against more than 90% of all *Enterobacteriaceae* spp. strains (91.8%), whereas nitrofurantoin and ceftibuten demonstrated activity against 85.6% and 89.5% of strains respectively. Out of parenteral drugs the most active against *E. coli* were meropenem and imipenem with totally no resistant strains observed. Also high *in vitro* activity demonstrated ertapenem (99.8%), amikacin (97.9%), piperacillin/tazobactam (93.0%), gentamicin (90.1%) and III–IV generation cephalosporins. Carbapenems were the most active parenteral antimicrobials against all *Enterobacteriaceae* spp. strains as well.

Conclusions. Susceptibility results shown in «ДАРМИС» study enable the evaluation of appropriate antimicrobial choice for empirical treatment of community-acquired UTI in Russia.

Key words: urinary tract infections, uropathogens, antibiotic resistance, empiric therapy.

Введение

Основным моментом терапии внебольничных инфекций мочевых путей (ИМП) является назначение антимикробных препаратов (АМП), выбор которых в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически. Очевидно, что для успешного выбора препарата прежде всего необходимо знание структуры возбудителей. И вполне логично, что, в связи с широкой распространенностью ИМП у пациентов всех возрастных групп, их этиология достаточно хорошо изучена. Как правило, внебольничные ИМП – это моноинфекции, вызванными эндогенной микрофлорой, среди которой доминирует *Escherichia coli*. По данным многочисленных исследований, она является этиологическим фактором приблизительно в 70–95% случаев. Остальные возбудители (другие энтеробактерии, *Staphylococcus saprophyticus*, энтерококки, *Pseudomonas aeruginosa*) встречаются значительно реже [1–6].

Однако одних данных о преобладающем возбудителе недостаточно. Обязательной составляющей рационального выбора АМП является необходимость учета резистентности уропатогенов и возможности ее изменения со временем. Во многих странах, в том числе и в России, в последние годы отмечается тенденция к снижению чувствительности возбудителей ИМП к различным антибиотикам, отчего увеличивается риск неэффективности проводимого лечения. Считается, что если уровень резистентности к какому-либо антибиотику в регионе составляет более 10-20%, то это является предпосылкой ограничения его использования в качестве эмпирической терапии [7].

В связи с этим меняющаяся картина чувствительности уропатогенов во всем мире изучается постоянно. В нашей стране подобные многоцентро-

вые эпидемиологические исследования исторически проводились при участии НИИ антимикробной химиотерапии и Научно-методического центра по мониторингу антибиотикорезистентности (табл. 1). Однако последнее из них было выполнено достаточно давно, что создало предпосылки для исследования «ДАРМИС» с целью реализации программы преемственного мониторинга устойчивости уропатогенов по всей территории России у различных категорий пациентов и для сравнения данных по резистентности в динамике.

Материал и методы

В рамках проспективного исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в различных субпопуляциях пациентов – «ДАРМИС» (2010–2011 гг.) были проанализированы 903 внебольничных штамма уропатогенов из 26 центров (поликлиник и стационаров) 18 городов России (Воронеж, Екатеринбург, Иркутск, Казань, Краснодар, Москва, Омск, Ростов-на-Дону, Самара, Санкт-Петербург, Северск, Смоленск, Сургут, Томск, Тюмень, Уфа, Челябинск, Якутск). В исследование включались штаммы, полученные от детей и взрослых обоего пола всех возрастных групп с острыми (и обострением хронических) внебольничными ИМП, включая беременных с бессимптомной бактериурией при выделении возбудителя в диагностически значимом титре согласно рекомендациям *Европейской Урологической Ассоциации (EAU)* (табл. 2).

Клиническим материалом для исследования являлась средняя порция утренней свободно выпущенной мочи, полученная после туалета половых органов, либо моча, собранная катетером. Бактериологическое исследование клинического материала проводилось количественным методом

Таблица 1. Перечень исследований структуры возбудителей ИМП и их чувствительности к антибиотикам, проведенных в России

Название исследования	Период сбора данных, годы	Категории пациентов
УТИАР-1, УТИАР-2 (n=456) [8]	1998–2001	Неосложненные и осложненные внебольничные ИМП у взрослых
УТИАР-3 (n=857) [9,10]	2004–2005	Неосложненные и осложненные внебольничные ИМП у взрослых
АРМИД (n=635) [11]	2000–2001	Внебольничные ИМП у детей
АРИМБ (n=190) [12]	2002	Внебольничные ИМП у беременных
ARESC (n=416)* [13]	2005–2006	Неосложненные внебольничные ИМП у беременных и небеременных
ДАРМИС (n=903)*	2010–2011	Неосложненные и осложненные внебольничные ИМП у взрослых, беременных и детей

Примечание. * – штаммы, собранные в России

Таблица 2. Критерии диагностически значимых показателей бактериурии при культуральном исследовании мочи согласно рекомендациям EAU [14]

Нозологические формы ИМП	Показатели бактериурии
Острый неосложненный цистит у женщин	$\geq 10^3$ КОЕ/мл
Острый неосложненный пиелонефрит	$\geq 10^4$ КОЕ/мл
Осложненные ИМП	$\geq 10^5$ КОЕ/мл у женщин $\geq 10^4$ КОЕ/мл у мужчин или в моче, полученной с помощью катетера у женщин
Рецидивирующие / хронические ИМП	$< 10^3$ КОЕ/мл
ИМП у детей	$\geq 10^4$ КОЕ/мл при наличии клинических симптомов ИМП $\geq 10^5$ КОЕ/мл при отсутствии клинических симптомов ИМП
Бессимптомная бактериурия	≥ 10 лейкоцитов/мкл $\geq 10^5$ КОЕ/мл в 2 последовательных образцах мочи, взятых с интервалом ≥ 24 ч

Примечание. * КОЕ – колониеобразующая единица

в локальных микробиологических лабораториях центров-участников исследования. При выделении более одного микроорганизма из одного образца мочи, ситуация расценивалась как контаминация образца мочи, а пациент из исследования исключался. Выделенные штаммы с заполненными индивидуальными регистрационными картами отправляли на транспортных средах в микробиологическую лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, где все полученные изоляты были повторно идентифицированы при помощи метода время-пролетной масс-спектрометрии. Контаминированные или нежизнеспособные штаммы из исследования исключались.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) антибиотиков для каждого микроорганизма определялась методом разведения в агаре Мюллера–Хинтон (BBL, США) и оценивалась в соответствии с текущими рекомендациями EUCAST [15]. Однако, в связи с тем, что методология определения показателей МПК у EUCAST не всегда совпадает с методологией у CLSI [16] и МУК 4.2.1890.04 [17], а отдельные лаборатории могут использовать разные критерии интерпретации чувствительности, то полученные результаты для сравнения приводятся по всем вышеуказанным рекомендациям (табл. 3). Отдельно стоит обратить внимание на отсутствие в рекомендациях EUCAST критериев чувствительности для цефоперазона, а также фиксированные значения концентраций ингибиторов β -лактамаз при определении чувствительности к ингибиторозащитным пенициллинам. Также во всех вышеуказанных рекомендациях в настоящее время отсутствуют критерии оценки чувствительности к фуразидину. При этом не совсем корректно использовать критерии чувствительности нитрофурантоина и экстра-

полировать получаемые результаты на другие препараты нитрофуранового ряда. В связи с этим, для последующего сравнения полученных результатов с уже опубликованными данными в качестве ориентировочных критериев чувствительности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* для фуразидина были использованы критерии, применявшиеся ранее в одной из работ, опубликованной в РФ [18]: чувствительные (Ч) ≤ 16 мг/л, умеренно резистентные (У/Р) – 32 мг/л, резистентные (Р) ≥ 64 мг/л.

Продукцию β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у исследованных штаммов определяли, основываясь на снижении МПК цефотаксима, цефтазидима или цефепима в присутствии клавулановой кислоты (4 мг/л) не менее чем в 4 раза, а также с помощью метода двойных дисков [16]. Все штаммы, продуцирующие БЛРС, рассматривались как резистентные к оксиминоцефалоспорином при использовании интерпретационных критериев МУК 4.2.1890.04. В случае использования критериев EUCAST 2012 и CLSI 2012, наличие БЛРС не принималось во внимание, исходя из результатов определения категории чувствительности штаммов.

В разделе «Результаты исследования» по умолчанию данные о доле резистентных штаммов представлены в соответствии с критериями EUCAST, если не указано дополнительно. Поскольку в статье используются текущие критерии интерпретации чувствительности, то отдельные результаты могут несколько отличаться от результатов определения чувствительности в предыдущих публикациях.

Внутренний контроль качества определения чувствительности осуществлялся с использованием контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, тестированных параллельно с клиническими микроорганизмами.

Таблица 3. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности представителей *Enterobacteriaceae* по показателям МПК (в мг/л)

Антибиотик	EUCAST 2012		CLSI 2012		МУК 4.2.1890.04	
	Ч≤	Р>	Ч≤	Р≥	Ч≤	Р≥
Аминопенициллины						
Ампициллин	8	8	8	32	8	32
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	8	8	НП	НП	НП	НП
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	НП	НП	8	32	8	32
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	8	8	НП	НП	НП	НП
Пиперациллин	8	16	16	128	–	–
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)	8	16	16	128	–	–
Цефалоспорины						
Цефотаксим	1	2	1	4	8	64
Цефоперазон	–	–	16	64	16	64
Цефоперазон/сульбактам (1:1)	–	–	–	–	–	–
Цефтазидим	1	4	4	16	8	32
Цефиксим	1*	1*	1	4	1	4
Цефтибутен	1	1	8	32	8	32
Цефепим	1	4	8	32	8	32
Карбапенемы						
Имипенем	2	8	1	4	4	16
Меропенем	2	8	1	4	4	16
Эртапенем	0,5	1	0,5	2	2	8
Аминогликозиды						
Амикацин	8	16	16	64	16	64
Гентамицин	2	4	4	16	4	16
Хинолоны и фторхинолоны						
Налидиксовая кислота	–	–	16	32	16	32
Ципрофлоксацин	0,5	1	1	4	1	4
Левифлоксацин	1	2	2	8	2	8
Другие						
Ко–тримоксазол	2	4	2	4	2	4
Нитрофурантоин	64*	64*	32	128	32	128
Фосфомицин	32*	32*	64	256	64	256
Фуразидин**	–	–	–	–	–	–

Примечание. НП – критерии не применимы;

* – критерии предложены только для неосложненных ИМП;

** – в обсуждении результаты интерпретированы с использованием критериев работы, опубликованной в РФ [18].

Результаты исследования

Все 903 штамма, собранные в ходе исследования «ДАРМИС», были распределены по группам в зависимости от субпопуляции пациентов, от которых они были получены (233 штамма в субпопуляции детей и подростков до 18 лет, 152 штамма в субпопуляции беременных и 518 штаммов в субпопуляции взрослых).

Взрослые пациенты

Из полученных 518 штаммов уропатогенов в субпопуляции взрослых 429 штаммов (82,8%) были выделены от небеременных пациенток и 89 штаммов (17,2%) от пациентов мужского пола. Средний возраст женщин составил $46,3 \pm 19,4$ лет, мужчин – $51,0 \pm 19,6$ лет. Общая доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 80,5% (рис. 1),

Таблица 4. Чувствительность штаммов *Enterobacteriaceae*, выделенных от взрослых пациентов с внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг. (n=417)

Антибиотики	МПК ₉₀ ^а , мг/л	Диапазон МПК, мг/л	EUCAST 2012			CLSI 2012			MUK 4.2.1890 04		
			Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Аминопенициллины											
Ампициллин	256	0,5–256	45,4	–	54,6	45,3	2,4	52,3	45,3	2,4	52,3
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	256	0,25–256	56,1	–	43,9	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	32	1–256	НП	НП	НП	65,7	19,9	14,4	65,7	19,9	14,4
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	256	0,25–256	56,4	–	43,6	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Пиперациллин	128	0,25–128	52,3	3,6	44,1	55,9	6,2	37,9	НП	НП	НП
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)	16	0,25–128	89,9	3,9	6,2	93,7	5,6	0,7	НП	НП	НП
Цефалоспорины*											
Цефотаксим	64	0,06–256	85,9	0,7	13,4	85,9	0,7	13,4	89,2	0,7	10,1
Цефоперазон	128	0,06–256	НП	НП	НП	86,3	2,2	11,5	86,3	2,2	11,5
Цефоперазон/сульбактам (1:1)	8	0,06–128	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Цефтазидим	16	0,06–256	86,6	2,2	11,2	88,7	0,5	10,8	89,2	1,7	9,1
Цефиксим	32	0,06–32	82,1	–	17,9	82,0	2,4	15,6	82,0	2,4	15,6
Цефтибутен	2	0,06–256	88,5	–	11,5	92,0	1,0	7,0	92,0	1,0	7,0
Цефепим	8	0,06–256	88,2	1,7	10,1	90,6	1,0	8,4	90,6	1,0	8,4
Карбапенемы											
Имипенем	0,06	0,06–2	100	–	–	99,8	0,2	–	100	–	–
Меропенем	0,13	0,03–1	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Эртапенем	0,06	0,03–4	97,8	1,2	1,0	97,8	1,2	1,0	99,8	0,2	–
Аминогликозиды											
Амикацин	4	0,5–512	95,4	3,4	1,2	98,8	0,2	1,0	98,8	0,2	1,0
Гентамицин	64	0,13–256	85,2	0,7	14,1	85,9	1,9	12,2	85,9	1,9	12,2
Хинолоны и фторхинолоны											
Налидиксовая кислота	512	1–512	НП	НП	НП	73,9	–	26,1	73,9	–	26,1
Ципрофлоксацин	64	0,03–128	77,7	0,2	22,1	77,9	0,3	21,8	77,9	0,3	21,8
Левифлоксацин	16	0,03–128	77,9	0,5	21,6	78,4	0,7	20,9	78,4	0,7	20,9
Другие											
Ко-тримоксазол	128	0,13–256	71,9	1,2	26,9	71,9	–	28,1	71,9	–	28,1
Нитрофурантоин	128	2–512	86,4	–	13,6	80,1	6,2	13,7	80,1	6,2	13,7
Фосфомицин	32	0,5–512	92,1	–	7,9	94,5	2,2	3,3	94,5	2,2	3,3
Фуразидин**	32	1–256	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП

Примечание. * частота продукции БЛРС – 12,7%; ** Ч – 87,8%; У/Р – 3,6%; Р – 8,6%

Таблица 5. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от взрослых пациентов с внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг. (n=329)

Антибиотики	МПК ₉₀ ⁰ мг/л	Диапазон МПК, мг/л	EUCAST 2012			CLSI 2012			МУК 4.2.1890 04		
			Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Аминопенициллины											
Ампициллин	256	1–256	53,4	–	46,6	53,4	2,7	43,7	53,4	2,7	43,7
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	64	1–256	58,3	–	41,7	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	16	2–128	НП	НП	НП	68,9	21,9	9,2	68,9	21,9	9,2
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	256	0,5–256	59,9	–	40,1	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Пиперацillin	128	0,5–128	56,2	1,6	42,2	57,7	5,6	36,7	НП	НП	НП
Пиперацillin/тазобактам (4 мг/л)	8	0,5–64	93,3	3,7	3,0	96,9	3,1	–	НП	НП	НП
Цефалоспорины*											
Цефотаксим	0,25	0,06–256	91,2	–	8,8	91,2	–	8,8	93,3	–	6,7
Цефоперазон	16	0,06–256	НП	НП	НП	90,2	2,1	7,7	90,2	2,1	7,7
Цефоперазон/сульбактам (1:1)	4	0,06–64	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Цефтазидим	1	0,06–256	91,1	2,2	6,7	93,3	–	6,7	93,3	1,2	5,5
Цефиксим	4	0,06–32	87,5	–	12,5	87,6	2,1	10,3	87,6	2,1	10,3
Цефтибутен	1	0,06–256	92,7	–	7,3	95,1	0,6	4,3	95,1	0,6	4,3
Цефепим	0,25	0,06–256	92,7	1,2	6,1	94,5	–	5,5	94,5	–	5,5
Карбапенемы											
Имипенем	0,06	0,06–1	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Меропенем	0,06	0,03–0,5	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Эртапенем	0,03	0,03–2	99,1	0,6	0,3	99,1	0,6	0,3	100	–	–
Аминогликозиды											
Амикацин	4	0,5–32	98,2	1,5	0,3	99,7	0,3	–	99,7	0,3	–
Гентамицин	8	0,25–256	89,4	0,6	10,0	90,0	0,6	9,4	90,0	0,6	9,4
Хинолоны и фторхинолоны											
Налидиксовая кислота	512	1–512	НП	НП	НП	76,6	–	23,4	76,6	–	23,4
Ципрофлоксацин	32	0,03–128	79,9	–	20,1	79,9	0,3	19,8	79,9	0,3	19,8
Левовфлоксацин	16	0,03–64	79,9	0,6	19,5	80,5	0,9	18,6	80,5	0,9	18,6
Другие											
Ко-тримоксазол	128	0,13–256	72,3	0,9	26,8	72,3	–	27,7	72,3	–	27,7
Нитрофурантоин	32	2–256	98,2	–	1,8	95,7	2,5	1,8	95,7	2,5	1,8
Фосфомицин	8	0,5–512	98,5	–	1,5	98,8	0,6	0,6	98,8	0,6	0,6
Фуразидин**	2	1–128	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП

Примечание. * частота продукции БЛРС - 8,5%, ** - Ч - 96,0%; У/Р - 1,9%; Р - 2,1%

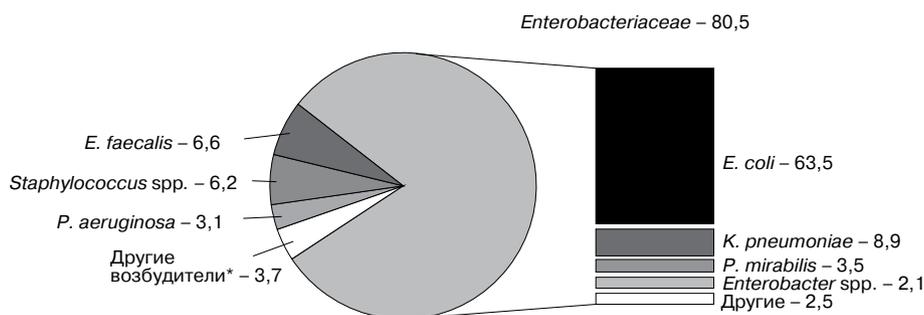


Рис. 1. Структура возбудителей внебольничных ИМП, выделенных у взрослых в России в 2010–2011 гг. (n=518) (в %)

Примечание. * – *S. agalactiae* – 1,7%, *Acinetobacter* spp. – 0,8%, *Candida* spp. – 0,6%, *E. faecium* – 0,4%, *S. maltophilia* – 0,2%.

при этом *Escherichia coli* являлась возбудителем ИМП у 63,5% пациентов, что свидетельствовало о несколько меньшем удельном весе *E. coli* в этиологической структуре внебольничных ИМП, чем это считалось ранее. Стоит отметить, что частота выделения *E. coli* у пациентов с неосложненными ИМП была несколько выше, чем у пациентов с осложненными (65,8% по сравнению с 61,3%). Помимо этого было выявлено некоторое увеличение доли *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* в структуре возбудителей осложненных ИМП по сравнению с неосложненными формами (от 7,7 до 10,3% и от 2,0 до 4,3% соответственно). Частота выделения других возбудителей (*Enterococcus* spp, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus* spp.) у пациентов с осложненными и неосложненными ИМП существенно не отличалась.

Анализируя долю различных нозологий, в субпопуляции взрослых наибольшую долю составили обострения хронического пиелонефрита - 43,3%, тогда как доли острого цистита, острого пиелонефрита и обострений рецидивирующего цистита составили 26,8%, 18,7 и 11,2% соответственно. Осложненные ИМП имели место у 54,4% пациентов, неосложненные – у 37,8%, в 7,8% случаев в индивидуальных регистрационных картах не было достаточно информации, чтобы отнести инфекции в ту или иную группу.

Вполне естественно, что в связи с доминированием *E. coli* и других энтеробактерий в этиологической структуре ИМП, наибольший практический интерес представляют прежде всего данные по суммарной устойчивости всех выделенных возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* (табл. 4) и отдельно *E. coli* (табл. 5).

Как видно из результатов исследования, у взрослых имеется высокая частота выделения резистентных штаммов *E. coli* к ампициллину (46,6%), пиперациллину (42,2%), ингибиторозащищенным пени-

циллинам – ампициллину/сульбактаму (40,1%) и амоксициллину/клавуланату (41,7%), а также к триметоприму/сульфаметоксазолу (26,8%). Зарегистрирован относительно высокий уровень резистентности к фторхинолонам – цiproфлоксацину (20,1%) и левофлоксацину (19,5%).

Продукция БЛРС как основной механизм устойчивости к оксиминоцефалоспорином была выявлена у 12,7% штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и у 8,5% штаммов *E. coli*. Все БЛРС-продуцирующие штаммы рассматривались как резистентные к любым оксиминоцефалоспорином по критериям МУК. В то же время, по критериям EUCAST, чувствительность к различным цефалоспорином варьировала в диапазоне 82,1–88,5% для штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и 87,5–92,7% для штаммов *E. coli*.

Таким образом, часть штаммов *E. coli* продуцировали БЛРС, но формально были оценены как чувствительные к цефепиму (0,9%) и цефтибутену (1,2%).

Из пероральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали фосфомицин (98,5%), нитрофураны (нитрофурантоин – 98,2%) и цефтибутен – 92,7% (см. выше данные по распространенности БЛРС). Среди вышеперечисленных препаратов активностью более 90% в отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* обладал только фосфомицин (92,1%), а для цефтибутена и нитрофурантоина этот показатель составил 88,5 и 86,4% соответственно. Чувствительностью к цефиксиму обладали 87,5% штаммов *E. coli* и 82,1% всех штаммов *Enterobacteriaceae*.

Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали карбапенемы: к имипенему и меропенему не было выявлено устойчивых штаммов, эртапенем был активным в отношении 99,1% штаммов. Также высокую активность в отношении уропатогенной

Таблица 6. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных у взрослых пациентов с осложненными и неосложненными внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг.

Антибиотики	Неосложненные ИМП (n=129)				Осложненные ИМП (n=173)				Уровень р*** (критерий Манна-Уитни U)
	МПК ₉₀ мг/л	EUCAST 2012	CLSI 2012	МVK 4.2.1890 04	МПК ₉₀ мг/л	EUCAST 2012	CLSI 2012	МVK 4.2.1890 04	
Аминопенициллины									
Ампициллин	256	62,0	62,0	62,0	256	46,8	46,8	46,8	0,0197
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	64	64,3	НП	НП	256	53,7	НП	НП	0,1441
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	16	НП	72,8	72,8	32	НП	65,8	65,8	0,0959
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	256	68,2	НП	НП	256	53,1	НП	НП	0,0574
Пиперациллин	128	63,5	64,3	НП	128	50,8	52,6	НП	0,1343
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)	8	95,3	98,4	НП	8	91,3	95,3	НП	0,9474
Цефалоспорины*									
Цефотаксим	0,13	97,6	97,6	98,4	256	86,1	86,1	89,0	0,0828
Цефоперазон	4	НП	96,1	96,1	256	НП	84,9	84,9	0,0094
Цефоперазон/сульбактам (1:1)	2	НП	НП	НП	4	НП	НП	НП	0,0174
Цефтазидим	0,5	96,8	97,6	97,6	16	86,1	89,0	89,0	0,0006
Цефиксим	1	94,5	94,5	94,5	32	81,5	81,5	81,5	0,0002
Цефтибутен	1	98,4	99,2	99,2	8	87,8	91,3	91,3	0,6066
Цефепим	0,13	96,8	98,4	98,4	8	89,0	90,7	90,7	0,0194
Карбапенемы									
Имипенем	0,06	100	100	100	0,06	100	100	100	0,6675
Меропенем	0,06	100	100	100	0,06	100	100	100	0,3236
Эртапенем	0,03	100	100	100	0,03	98,3	99,4	100	0,2827
Аминогликозиды									
Амикацин	4	100	100	100	4	97,6	99,4	99,4	0,7649
Гентамицин	8	89,1	89,9	89,9	32	88,4	89,0	89,0	0,9299
Хинолоны и фторхинолоны									
Налидиксовая кислота	512	НП	85,2	85,2	512	НП	68,7	68,7	0,0328
Ципрофлоксацин	8	89,1	89,1	89,1	64	72,2	72,2	72,2	0,0108
Левифлоксацин	4	89,1	89,1	89,1	16	72,2	72,8	72,8	0,0226
Другие									
Ко-тримоксазол	128	78,2	78,2	78,2	128	67,6	67,6	67,6	0,0585
Нитрофурантоин	32	99,2	98,4	98,4	32	97,1	93,0	93,0	0,2948
Фосфомицин	8	98,4	98,4	98,4	8	98,2	98,8	98,8	0,8788
Фуразидин**	2	НП	НП	НП	4	НП	НП	НП	0,2631

Примечание. * часто продукция БЛРС при ИМП: неосложненных – 2,3% / осложненных – 13,9%; ** неосложненные – Ч – 99,2%; У/Р – 0,8%; осложненных – Ч – 93,1%; Р – 6,9%; *** статистическая разница оценивалась между группами осложненных и неосложненных ИМП.

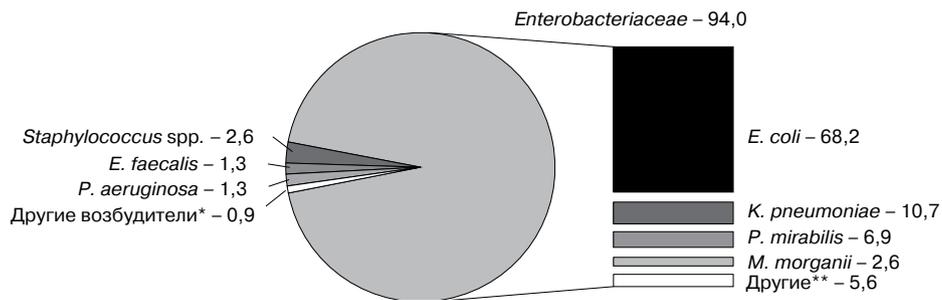


Рис. 2. Структура возбудителей внебольничных ИМП, выделенных у детей и подростков до 18 лет в России в 2010–2011 гг. (n=233) (в %)

* *Acinetobacter spp.* – 0,5%; *E. faecium* – 0,4%;

** *K. oxytoca* – 1,8%; *E. cloacae* – 1,3%; *P. vulgaris* – 1,3%; *C. farmeri* – 0,4%; *S. marcescens* – 0,4%; *R. ornithinolytica* – 0,4%;

кишечной палочки продемонстрировали амикацин (98,2%) и пиперацillin/тазобактам (93,3%). Чувствительностью к гентамицину обладали 89,4% штаммов *E. coli* и 85,2% всех штаммов семейства *Enterobacteriaceae*.

В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* также наиболее активными оказались карбапенемы. Чувствительными к пиперацillin/тазобактаму и амикацину были 89,9 и 95,4% штаммов соответственно. В целом, для всех антибиотиков показатели резистентности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* были выше показателей резистентности для штаммов *E. coli* и составили: для амициллина – 54,6%, для пиперацillin – 44,1%, для амициллина/сульбактама – 43,6%, для амоксициллина/клавуланата – 43,9%, для триметоприма/сульфаметоксазола – 26,9%, для ципрофлоксацина и левофлоксацина – 22,1 и 21,6% соответственно.

Обращает на себя внимание, что при интерпретировании результатов по критериям CLSI и МУК 4.2.1890 04 процент чувствительных к амоксициллину/клавуланату штаммов *E. coli* был несколько выше, чем при использовании критериев EUCAST (68,9% по сравнению с 58,3%). При этом разница в проценте резистентных штаммов *E. coli* была еще более значительной (9,2% по критериям CLSI и МУК 4.2.1890 04 и 41,7% согласно критериям EUCAST).

Предполагая, что данные по чувствительности уропатогенов, выделенных у взрослых при осложненных и неосложненных внебольничных ИМП, могут отличаться, они были проанализированы отдельно (табл. 6).

Для всех антибиотиков, за исключением имипенема и меропенема, к которым устойчивых штаммов выделено не было, чувствительность *E. coli*, выделенных у взрослых с осложненными ИМП, была ниже таковой для неосложненных ИМП. Так,

чувствительными к амициллину при осложненных и неосложненных ИМП были 46,8 и 62% штаммов соответственно. Чувствительность к амоксициллину/клавуланату и амициллину/сульбактаму также была ниже в группе пациентов с осложненными ИМП: 53,7% в сравнении с 64,3% и 53,1% в сравнении с 68,2%. К ципрофлоксацину и левофлоксацину чувствительны при неосложненных ИМП оказались по 89,1% штаммов *E. coli*, в то время как при осложненных ИМП эта доля была значительно ниже – 72,2%. Доля БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* составила 13,9% при осложненных ИМП и 2,3% при неосложненных ИМП. К нитрофурантоину сохраняли чувствительность 97,1% и 99,2% штаммов *E. coli* при осложненных и неосложненных ИМП соответственно. Практически одинаково высокую активность в отношении изолятов, полученных при осложненных и неосложненных ИМП, помимо карбапенемов, продемонстрировали также фосфомицин, амикацин и пиперацillin/тазобактам. Снижение уровня чувствительности в группе осложненных ИМП по сравнению с неосложненными ИМП было статистически достоверно (p<0,05) для амициллина, всех фторхинолонов и всех цефалоспоринов, кроме цефтибутена.

Дети и подростки до 18 лет

В субпопуляции детей и подростков до 18 лет было собрано 233 штамма уропатогенов, из которых 175 (75,1%) было выделено от больных женского пола и 58 (24,9%) от больных мужского пола. Средний возраст девочек составил 8,5 ± 5,0 лет, мальчиков – 4,4 ± 5,4 лет. В этой категории пациентов общая доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* и частота выделения *E. coli* были несколько выше, чем в среднем в субпопуляции взрослых. Эти показатели составили 94,0 и 68,2% соответственно (рис. 2).

Таблица 7. Чувствительность штаммов *Enterobacteriaceae*, выделенных от детей и подростков до 18 лет с внебольничными ИМП в России в 2010-2011 гг. (n=219)

Антибиотики	МПК ₉₀ ⁹⁰ мг/л	Диапазон МПК, мг/л	EUCAST 2012			CLSI 2012			MUK 4.2.1890 04		
			Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Аминопенициллины											
Ампициллин	256	1-256	49,7	-	50,3	49,8	1,4	48,8	49,8	1,4	48,8
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	256	0,5-256	60,2	-	39,8	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	32	1-256	НП	НП	НП	67,6	16,5	15,9	67,6	16,5	15,9
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	256	1-256	60,7	-	39,3	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Пиперациллин	128	0,25-128	60,7	2,8	36,5	63,4	3,8	32,8	НП	НП	НП
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)	8	0,25-128	92,6	2,8	4,6	95,4	4,1	0,5	НП	НП	НП
Цефалоспорины*											
Цефотаксим	128	0,06-256	86,7	0,5	12,8	86,7	0,5	12,8	88,5	-	11,5
Цефоперазон	256	0,06-256	НП	НП	НП	85,8	1,0	13,2	85,8	1,0	13,2
Цефоперазон/сульбактам (1:1)	8	0,06-64	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Цефтазидим	4	0,06-256	87,2	5,0	7,8	92,2	0,5	7,3	92,6	1,9	5,5
Цефиксим	8	0,06-32	85,8	-	14,2	85,8	0,5	13,7	85,8	0,5	13,7
Цефтибутен	1	0,06-256	91,8	-	8,2	95,4	2,3	2,3	95,4	2,3	2,3
Цефепим	16	0,06-256	88,1	1,0	10,9	89,9	4,1	6,0	89,9	4,1	6,0
Карбапенемы											
Имипенем	0,06	0,06-0,5	100	-	-	100	-	-	100	-	-
Меропенем	0,13	0,03-0,25	100	-	-	100	-	-	100	-	-
Эртапенем	0,06	0,03-1	99,5	0,5	-	99,5	0,5	-	100	-	-
Аминогликозиды											
Амикацин	4	0,5-512	97,7	-	2,3	97,7	0,5	1,8	97,7	0,5	1,8
Гентамицин	32	0,25-256	88,6	-	11,4	88,5	0,5	11,0	88,5	0,5	11,0
Хинолоны и фторхинолоны											
Налидиксовая кислота	16	1-512	НП	НП	НП	90,4	-	9,6	90,4	-	9,6
Ципрофлоксацин	0,25	0,03-64	91,8	0,9	7,3	92,7	1,3	6,0	92,7	1,3	6,0
Левифлоксацин	0,25	0,03-16	94,0	0,9	5,1	95,0	1,3	3,7	95,0	1,3	3,7
Другие											
Ко-тримоксазол	256	0,13-256	78,0	0,5	21,5	78,0	-	22,0	78,0	-	22,0
Нитрофурантонин	128	2-512	85,0	-	15,0	71,7	13,3	15,0	71,7	13,3	15,0
Фосфомицин	32	0,5-512	90,4	-	9,6	93,6	1,8	4,6	93,6	1,8	4,6
Фуразидин**	32	1-128	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП

Примечание. * частота продукции БЛРС - 12,3%; ** Ч - 84,5%; У/Р - 7,3%; Р - 8,2%

Таблица 8. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от детей и подростков до 18 лет с внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг. (n=159)

Антибиотики	МПК ₉₀ ⁹⁰ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л	EUCAST 2012			CLSI 2012			МУК 4.2.1890.04		
			Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Аминопенициллины											
Ампициллин	256	2–256	61,6	–	38,4	61,6	1,9	36,5	61,6	1,9	36,5
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	256	1–256	67,9	–	32,1	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	32	1–128	НП	НП	НП	75,4	14,5	10,1	75,4	14,5	10,1
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	256	1–256	69,1	–	30,9	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Пиперациллин	128	1–128	66,0	–	34,0	66,0	4,5	29,5	НП	НП	НП
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)	8	0,5–128	96,2	1,3	2,5	97,4	1,9	0,7	НП	НП	НП
Цефалоспорины*											
Цефотаксим	0,25	0,06–256	93,1	–	6,9	93,1	–	6,9	94,3	–	5,7
Цефоперазон	16	0,06–256	НП	НП	НП	92,4	–	7,6	92,4	–	7,6
Цефоперазон/сульбактам (1:1)	4	0,06–64	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Цефтазидим	0,5	0,06–128	92,4	3,8	3,8	96,3	0,6	3,1	96,8	1,9	1,3
Цефиксим	1	0,06–32	91,8	–	8,2	91,8	0,6	7,5	91,8	0,6	7,5
Цефтибутен	1	0,06–256	96,2	–	3,8	98,7	–	1,3	98,7	–	1,3
Цефепим	0,5	0,06–256	93,7	0,6	5,7	95,0	2,5	2,5	95,0	2,5	2,5
Карбапенемы											
Имипенем	0,06	0,06–0,13	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Меропенем	0,06	0,03–0,13	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Эртапенем	0,03	0,03–0,13	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Аминогликозиды											
Амикацин	4	1–8	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Гентамицин	1	0,25–256	92,4	–	7,6	92,5	0,6	6,9	92,5	0,6	6,9
Хинолоны и фторхинолоны											
Налидиксовая кислота	8	1–512	НП	НП	НП	92,5	–	7,5	92,5	–	7,5
Ципрофлоксацин	0,03	0,03–64	95,0	–	5,0	95,0	1,2	3,8	95,0	1,2	3,8
Левифлоксацин	0,06	0,03–16	95,5	0,6	3,9	96,2	–	3,8	96,2	–	3,8
Другие											
Ко–тримоксазол	128	0,13–256	83,0	–	17,0	83,0	–	17,0	83,0	–	17,0
Нитрофурантоин	64	2–512	96,2	–	3,8	89,9	6,3	3,8	89,9	6,3	3,8
Фосфомицин	4	0,5–64	98,7	–	1,3	100	–	–	100	–	–
Фуразидин**	16	1–128	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП

Примечание. * частота продукции БЛРС – 6,3%; ** Ч – 94,3%; У/Р – 3,8%; Р – 1,9%.

Аналогично субпопуляции взрослых, частота выделения *E. coli* у детей с неосложненными ИМП была выше, чем у детей с осложненными (71,2% по сравнению с 65,1%). В структуре возбудителей осложненных ИМП были штаммы *P. aeruginosa* (2,3%), которых у детей с неосложненными ИМП выделено не было.

При анализе нозологических форм у детей и подростков до 18 лет наиболее часто встречался острый пиелонефрит – в 42,1% случаев, доля обострений хронического пиелонефрита, острого цистита и обострений рецидивирующего цистита составила 37,8, 12,4 и 7,7% соответственно. Осложненные ИМП имели место у 55,4% пациентов, неосложненные – у 28,3% пациентов, в 16,3% случаев в индивидуальных регистрационных картах не было достаточно информации, чтобы отнести инфекции в ту или иную группу.

Для этой субпопуляции пациентов полученные результаты суммарной устойчивости штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и штаммов *E. coli* представлены в табл. 7 и табл. 8 соответственно.

В результате исследования «ДАРМИС» у детей и подростков до 18 лет также была отмечена высокая частота выделения резистентных штаммов *E. coli* к ампициллину (38,4%), пиперациллину (34,0%), ампициллину/сульбактаму (30,9%), амоксициллину/клавуланату (32,1%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (17,0%), хотя в целом эти показатели были ниже, чем у взрослых. Уровень резистентности к фторхинолонам у детей составил 5,0 и 3,9% для цiproфлоксацина и левофлоксацина соответственно.

В субпопуляции детей и подростков до 18 лет продукция БЛРС у выделенных штаммов встречалась реже, чем в субпопуляции взрослых. Она составила 12,3% среди штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и 6,3% среди штаммов *E. coli*. По критериям EUCAST чувствительность к различным цефалоспорином варьировала в диапазоне 85,8–91,8% для штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и 91,8–96,2% для штаммов *E. coli*.

Таким образом, часть штаммов *E. coli* продуцировали БЛРС, но формально были оценены как чувствительные к цефтибутену (2,5%).

Как и у взрослых, у детей и подростков до 18 лет из пероральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали фосфомицин (98,7%), нитрофурантоин (96,2%) и цефтибутен (96,2%) (см. выше данные по распространенности БЛРС). Эти показатели в отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* составили 90,4, 85,0 и 91,8% соответственно.

Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали карба-

пенемы и амикацин, к которым не было выявлено устойчивых штаммов. Также высокую активность в отношении уропатогенной кишечной палочки продемонстрировал пиперациллин/тазобактам – 96,2% чувствительных штаммов. Чувствительностью к цефиксиму обладали 91,8% штаммов *E. coli* и 85,8% представителей всего семейства *Enterobacteriaceae*. Для парентеральных цефалоспоринов III–IV поколения уровень чувствительности варьировал в диапазоне от 92,4 до 93,7% (см. выше данные по распространенности БЛРС). Чувствительностью к гентамицину обладали 92,4% штаммов *E. coli* и 88,6% от всех штаммов семейства *Enterobacteriaceae*.

В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* также наиболее активными оказались карбапенемы. Чувствительными к пиперациллину/тазобактаму и амикацину были 92,6 и 97,7% штаммов соответственно. Как и в субпопуляции взрослых, в данной возрастной группе пациентов показатели резистентности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* были выше показателей резистентности штаммов *E. coli* и составили: для ампициллина – 50,3%, для пиперациллина – 36,5%, для ампициллина/сульбактама – 39,3%, для амоксициллина/клавуланата – 39,8%, для триметоприма/сульфаметоксазола – 21,5%, для цiproфлоксацина – 7,3% и для левофлоксацина – 5,1% резистентных штаммов.

В субпопуляции детей и подростков до 18 лет также при интерпретировании результатов по критериям CLSI и МУК 4.2.1890 04 процент резистентных к амоксициллину/клавуланату штаммов *E. coli* был заметно ниже, чем при использовании критериев EUCAST (10,1% по сравнению с 32,1%).

При анализе результатов определения чувствительности штаммов *E. coli*, выделенных у детей и подростков до 18 лет с осложненными и неосложненными ИМП (табл. 9), одинаково максимальную активность в обеих группах продемонстрировали карбапенемы и амикацин, к которым не было выделено резистентных штаммов. Одинаковую чувствительность в обеих группах показал амоксициллин/клавуланат – 70,2%. Однако, если в субпопуляции взрослых почти для всех антибиотиков была характерна более высокая чувствительность *E. coli* при неосложненных ИМП, то в субпопуляции детей и подростков до 18 лет полученные результаты различались. Для фосфомицина и всех цефалоспоринов (за исключением цефтибутена) чувствительность штаммов *E. coli* при осложненных ИМП была ниже таковой при неосложненных ИМП. При этом для аминопенициллинов, ампициллина/сульбактама, фторхинолонов, нитрофурантоина, гентамици-

Таблица 9. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных у детей и подростков до 18 лет с осложненными и неосложненными внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг. (в %)

Антибиотики	Неосложненные ИМП (n=47)				Осложненные ИМП (n=84)				Уровень p*** (критерий Манна-Уитни U)
	МПК _{90*} мг/л	EUCAST 2012	CLSI 2012	МУК 4.2.1890 04	МПК _{90*} мг/л	EUCAST 2012	CLSI 2012	МУК 4.2.1890 04	
Аминопенициллины									
Ампициллин	256	59,5	59,5	59,5	256	64,2	64,2	64,2	0,8067
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	256	70,2	НП	НП	64	70,2	НП	НП	0,7225
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	32	НП	76,5	76,5	16	НП	77,3	77,3	0,7315
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	256	70,2	НП	НП	256	71,4	НП	НП	0,9885
Пиперацillin	128	65,9	65,9	НП	128	67,8	67,8	НП	0,5877
Пиперацillin/тазобактам (4 мг/л)	8	91,4	95,7	НП	4	98,8	98,8	НП	0,2584
Цефалоспорины*									
Цефотаксим	0,13	97,8	97,8	100	0,25	91,6	91,6	92,8	0,5359
Цефоперазон	8	НП	95,7	97,8	16	НП	91,6	91,6	0,8160
Цефоперазон/сульбактам (1:1)	4	НП	НП	НП	2	НП	НП	НП	0,7533
Цефтазидим	0,5	97,8	97,8	97,8	0,5	90,4	95,2	96,4	0,4341
Цефиксим	1	93,6	93,6	93,6	1	91,6	91,6	91,6	0,1414
Цефтибутен	0,5	95,7	97,8	97,8	1	96,4	100	100	0,7279
Цефепим	0,25	97,8	100	100	0,25	92,8	92,8	92,8	0,8742
Карбапенемы									
Имипенем	0,06	100	100	100	0,06	100	100	100	0,9102
Меропенем	0,06	100	100	100	0,06	100	100	100	0,7661
Эртапенем	0,03	100	100	100	0,03	100	100	100	0,9694
Аминогликозиды									
Амикацин	4	100	100	100	4	100	100	100	0,1597
Гентамицин	1	93,6	93,6	93,6	1	94,0	94,0	94,0	0,5910
Хинолоны и фторхинолоны									
Налидиксовая кислота	4	НП	93,6	93,6	4	НП	96,4	96,4	0,9636
Ципрофлоксацин	0,03	95,7	95,7	95,7	0,03	97,6	97,6	97,6	0,8761
Левифлоксацин	0,06	95,7	97,8	97,8	0,06	97,6	97,6	97,6	0,8855
Другие									
Ко-тримоксазол	128	76,5	76,5	76,5	128	88,0	88,0	88,0	0,5327
Нитрофурантоин	64	91,4	85,1	85,1	32	98,8	91,6	91,6	0,5375
Фосфомицин	4	100	100	100	8	97,6	100	100	0,4160
Фуразидин**	32	НП	НП	НП	8	НП	НП	НП	0,6746

Примечание. * – частота продукции БЛРС при ИМП: неосложненных – 0,0% / осложненных – 8,3%, ** – неосложненных – Ч – 89,4%; У/Р – 8,5%; Р – 2,1%; осложненных – Ч – 97,6%; У/Р – 1,2%; Р – 1,2%; *** – статистическая разница оценивалась между группами осложненных и неосложненных ИМП.

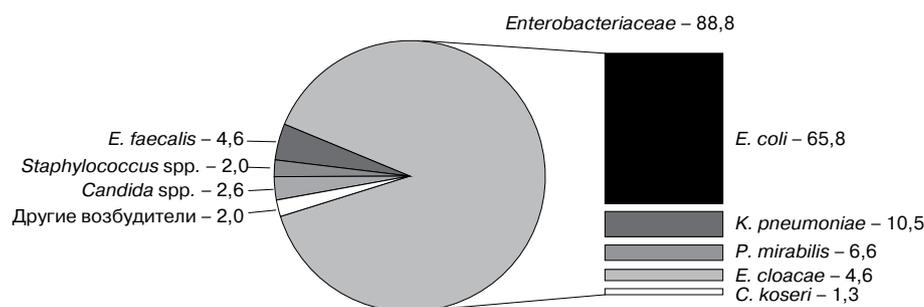


Рис. 3. Структура возбудителей внебольничных ИМП, выделенных у беременных в России в 2010–2011 гг. (n=152) (в %)

на и триметоприма/сульфаметоксазола ситуация была обратной (см. табл. 9).

Доля БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* при осложненных ИМП была 8,3%, в то время как при неосложненных ИМП у детей и подростков до 18 лет не было выявлено *E. coli* с продукцией БЛРС. Формальные показатели чувствительности к цефалоспорином III–IV поколения составила 90,4–96,4% при осложненных ИМП и 93,6–97,8% при неосложненных ИМП. К нитрофурантоину сохраняли чувствительность 98,8 и 91,4% штаммов *E. coli* при осложненных и неосложненных ИМП соответственно. Практически одинаково высокую активность в отношении изолятов, полученных при осложненных и неосложненных ИМП, помимо карбапенемов, продемонстрировали также фосфомицин, амикацин и пиперациллин/тазобактам. Различия в уровне чувствительности в группе осложненных ИМП по сравнению с неосложненными ИМП у детей и подростков до 18 лет были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Беременные

В субпопуляции беременных было собрано 152 штамма. Средний возраст пациенток в этой группе составил $28,1 \pm 5,8$ лет со средней продолжительностью беременности $23,7 \pm 9,9$ недель. Среди нозологических вариантов внебольничных ИМП доля бессимптомной бактериурии составила 47,4%, инфекций верхних отделов мочевых путей – 38,2%, а инфекций нижних отделов мочевых путей – 14,4%. Общая доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* в структуре возбудителей внебольничных ИМП в этой субпопуляции составила 88,8%, а доля *E. coli* – 65,8%. (рис. 3). Данные по чувствительности микроорганизмов к антибиотикам приведены в табл. 10 и 11.

Полученные данные свидетельствуют о довольно высокой частоте выделения штаммов *E. coli*, резистентных к аминопенициллинам и ингибиторозащищенным пенициллинам: к ампициллину

– 48,0%, пиперациллину – 41,0%, амоксициллину/клавуланату – 43,0%, ампициллину/сульбактаму – 38,0%. Относительно высокий уровень резистентности отмечался к триметоприму/сульфаметоксазолу – 19,0%. Уровень резистентности к фторхинолонам (ципрофлоксацину и левофлоксацину) составил по 15%.

В субпопуляции беременных доля штаммов, продуцирующих БЛРС, среди штаммов *E. coli* была выше, чем среди штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и составляла 16,0 и 14,8% соответственно. По критериям EUCAST чувствительность к различным цефалоспорином варьировала в диапазоне 81,4–88,8% для штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и 82,0–91,0% для штаммов *E. coli*. Таким образом, 7,0% штаммов *E. coli*, которые продуцировали БЛРС, формально были оценены как чувствительные к цефтибутену.

Из пероральных препаратов в субпопуляции беременных наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали фосфомицин, нитрофурантоин и цефтибутен – 97,0, 99,0 и 91,0% соответственно.

В субпопуляции беременных штаммов, устойчивых к карбапенемам, выделено не было. Высокую активность среди парентеральных препаратов в отношении уропатогенной кишечной палочки продемонстрировал амикацин – 94,0% чувствительных штаммов. К пиперациллину/тазобактаму чувствительными оказались 87,0% штаммов *E. coli*. Чувствительностью к гентамицину обладали 89,0% штаммов *E. coli* и 88,2% всех штаммов семейства *Enterobacteriaceae*.

Следует отметить, что в субпопуляции беременных среди возбудителей внебольничных ИМП были выявлены единичные штаммы семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивые к карбапенемам. Таким образом, чувствительными к имипенему, меропенему и эртапенему были 99,3; 99,3 и 98,6% штаммов соответственно. В целом в субпопуляции беременных существенной разницы в показателях резистентности для штаммов всех представите-

Таблица 10. Чувствительность штаммов *Enterobacteriaceae*, выделенных у беременных с внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг. (n=135)

Антибиотики	МПК ⁹⁰ мг/л	Диапазон МПК, мг/л	EUCAST 2012			CLSI 2012			МУК 4.2.1890.04		
			Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Аминопенициллины											
Ампициллин	256	1–256	42,9	–	57,1	42,9	3,0	54,1	42,9	3,0	54,1
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	256	0,5–256	58,6	–	41,4	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	32	1–128	НП	НП	НП	64,4	16,4	19,2	64,4	16,4	19,2
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	256	1–256	63,7	–	36,3	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Пиперациллин	128	0,25–128	58,5	4,5	37,0	62,9	2,2	34,9	НП	НП	НП
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)	32	0,25–128	86,6	2,3	11,1	88,8	4,5	6,7	НП	НП	НП
Цефалоспорины*											
Цефотаксим	256	0,06–256	83,8	–	16,2	83,7	–	16,3	83,7	–	16,3
Цефоперазон	256	0,06–256	НП	НП	НП	78,6	2,2	19,2	78,6	2,2	19,2
Цефоперазон/сульбактам (1:1)	16	0,06–64	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Цефтазидим	4	0,06–256	84,4	6,0	9,6	90,4	0,7	8,9	91,1	0,7	8,2
Цефиксим	16	0,06–32	81,4	–	18,6	81,5	2,2	16,3	81,5	2,2	16,3
Цефтибутен	2	0,06–256	88,8	–	11,2	92,6	3,0	4,4	92,6	3,0	4,4
Цефепим	16	0,06–256	82,9	3,0	14,1	87,4	4,5	8,1	87,4	4,5	8,1
Карбапенемы											
Имипенем	0,06	0,06–0,5	99,3	–	0,7	99,3	–	0,7	99,3	–	0,7
Меропенем	0,13	0,03–4	99,3	0,7	–	99,3	–	0,7	100	–	–
Эртапенем	0,03	0,03–16	98,6	0,7	0,7	98,6	0,7	0,7	99,3	–	0,7
Аминогликозиды											
Амикацин	8	0,5–512	92,5	2,3	5,2	94,8	–	5,2	94,8	–	5,2
Гентамицин	32	0,25–256	88,2	–	11,8	88,1	–	11,9	88,1	–	11,9
Хинолоны и фторхинолоны											
Налидиксовая кислота	512	1–512	НП	НП	НП	81,5	–	18,5	81,5	–	18,5
Ципрофлоксацин	8	0,03–128	86,7	–	13,3	86,7	–	13,3	86,7	–	13,3
Левифлоксацин	8	0,03–16	86,7	–	13,3	86,6	3,0	10,4	86,6	3,0	10,4
Другие											
Ко–тримоксазол	128	0,13–256	81,5	–	18,5	81,5	–	18,5	81,5	–	18,5
Нитрофурантоин	128	4–512	84,5	–	15,5	80,0	4,4	15,6	80,0	4,4	15,6
Фосфомидин	32	0,5–512	93,3	–	6,7	96,3	1,5	2,2	96,3	1,5	2,2
Фуразидин**	32	1–128	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП

Примечание. * частота продукции БЛРС – 14,8%; ** Ч – 88,1%; У/Р – 5,2%; Р – 6,7%

Таблица 11. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных у беременных с внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг. (n=100)

Антибиотики	МПК ⁹⁰ мг/л	Диапазон МПК, мг/л	EUCAST 2012			CLSI 2012			МУК 4.2.1890.04		
			Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Аминопенициллины											
Ампициллин	256	2–256	52,0	–	48,0	52,0	4,0	44,0	52,0	4,0	44,0
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	256	1–256	57,0	–	43,0	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	32	2–128	НП	НП	НП	63,0	20,0	17,0	63,0	20,0	17,0
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	256	1–256	62,0	–	38,0	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Пиперациллин	128	0,5–128	57,0	2,0	41,0	59,0	3,0	38,0	НП	НП	НП
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)	32	0,5–128	87,0	2,0	11,0	89,0	5,0	6,0	НП	НП	НП
Цефалоспорины*											
Цефотаксим	256	0,06–256	83,0	–	17,0	83,0	–	17,0	83,0	–	17,0
Цефоперазон	256	0,06–256	НП	НП	НП	78,0	1,0	21,0	78,0	1,0	21,0
Цефоперазон/сульбактам (1:1)	8	0,06–64	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Цефтазидим	2	0,06–64	84,0	8,0	8,0	92,0	1,0	7,0	93,0	1,0	6,0
Цеффиксим	16	0,13–32	82,0	–	18,0	82,0	2,0	16,0	82,0	2,0	16,0
Цефтибутен	1	0,06–256	91,0	–	9,0	95,0	2,0	3,0	95,0	2,0	3,0
Цефепим	16	0,06–256	82,0	4,0	14,0	87,0	6,0	7,0	87,0	6,0	7,0
Карбапенемы											
Имипенем	0,06	0,06–0,25	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Меропенем	0,06	0,03–0,13	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Эртапенем	0,03	0,03–0,25	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Аминогликозиды											
Амикацин	4	2–16	94,0	1,0	5,0	95,0	–	5,0	95,0	–	5,0
Гентамицин	16	0,5–256	89,0	–	11,0	89,0	–	11,0	89,0	–	11,0
Хинолоны и фторхинолоны											
Налидиксовая кислота	512	1–512	НП	НП	НП	78,0	–	22,0	78,0	–	22,0
Ципрофлоксацин	8	0,03–128	85,0	–	15,0	85,0	–	15,0	85,0	–	15,0
Левифлоксацин	8	0,03–16	85,0	–	15,0	85,0	4,0	11,0	85,0	4,0	11,0
Другие											
Ко-тримоксазол	128	0,13–256	81,0	–	19,0	81,0	–	19,0	81,0	–	19,0
Нитрофурантоин	32	16–256	99,0	–	1,0	98,0	1,0	1,0	98,0	1,0	1,0
Фосфомицин	4	0,5–512	97,0	–	3,0	98,0	1,0	1,0	98,0	1,0	1,0
Фуразидин**	2	1–128	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП

Примечание. * частота продукции БЛРС – 16,0%; ** Ч – 98,0%; У/Р – 1,0%; Р – 1,0%.

лей семейства *Enterobacteriaceae* и штаммов *E. coli* выявлено не было, за исключением ампициллина (48,0% резистентных штаммов *E. coli* и 57,1% резистентных штаммов семейства *Enterobacteriaceae*) и нитрофурантоина (1,0% резистентных штаммов *E. coli* и 15,5% резистентных штаммов семейства *Enterobacteriaceae*).

Обсуждение результатов

Для эффективной терапии ИМП необходимо учитывать фармакодинамические характеристики препаратов, а именно их концентрацию в очаге инфекции и тканевую концентрацию, тяжесть основного и сопутствующих заболеваний, возможные нежелательные побочные явления и токсические эффекты антибиотиков. Однако выбор стартовой эмпирической терапии в первую очередь определяет именно чувствительность уропатогенов. При этом нужно иметь в виду, что для интерпретации результатов определения чувствительности могут использоваться разные критерии, которые могут существенно различаться. Для интерпретации результатов определения чувствительности, полученных в данном исследовании, использовались критерии Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) пересмотра 2012 г. С целью сравнения в табл. 12 приведены критерии EUCAST с 2009 по 2012 гг. и критерии CLSI (до 2000 г. NCCLS) с 2000 по 2012 гг. Критерии, официально принятые в РФ, приведены ранее в табл. 3.

В России применимость рекомендаций EAU 2012 г. издания (табл. 13) следует рассматривать через призму современных данных по антибиотикорезистентности возбудителей ИМП в нашей стране.

При внебольничных инфекциях нижних отделов мочевых путей в качестве препаратов выбора в рекомендациях EAU указаны фосфомицин и нитрофурантоин. В соответствии с полученными в ходе исследования результатами высокой активности этих препаратов, данные рекомендации обоснованы и для использования в России. Фосфомицин, широко используемый уже более двух десятилетий, не вызывает значительного повышения уровня резистентности уропатогенов к другим классам препаратов в связи с особым механизмом действия. Узкий спектр показаний для фосфомицина ограничивает возможность его применения при других системных инфекциях, закрепляя за ним прочное место в терапии ИМП нижних отделов мочевых путей. Нитрофурантоин вследствие высокой активности, продемонстрированной в исследовании,

также может применяться при стартовой эмпирической терапии инфекций нижних отделов мочевых путей в России. Отдельного рассмотрения заслуживает другой препарат из группы производных нитрофурана – фуразидин. Выше было отмечено, что для него не существует утвержденных критериев интерпретации чувствительности. Ориентируясь на критерии чувствительности, использованные ранее в других публикациях, чувствительность *E. coli* к фуразидину составила для взрослых 96,0%, для детей и подростков до 18 лет – 94,3%, для беременных – 98,0%. Таким образом, фуразидин наряду с нитрофурантоином также может быть отнесен к препаратам выбора при лечении инфекций нижних отделов мочевых путей.

Среди альтернативных препаратов в рекомендациях EAU указаны фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин). Однако в связи с тенденцией к резкому повышению уровня резистентности уропатогенов (и не только уропатогенов) к фторхинолонам в России, имеет смысл резервировать использование препаратов этой группы для терапии более серьезных инфекций, чем цистит, особенно острый неосложненный цистит, чтобы сохранить этот важнейший класс антибиотиков в лечении ИМП. В целом, при лечении инфекций нижних отделов мочевых путей эффективность и безопасность применения фторхинолонов и фосфомицина сопоставимы, а некоторые проведенные метаанализы и систематические обзоры не всегда могут отражать реальную картину ввиду методологических и других ошибок [19]. Также в рекомендациях EAU в качестве альтернативной опции лечения острого неосложненного цистита мы видим представителя цефалоспоринов – цефподоксим. В связи с ограниченной доступностью этого препарата в нашей стране, в качестве альтернативных препаратов для лечения инфекций нижних отделов мочевых путей в РФ могут быть предложены другие пероральные цефалоспорины III поколения (цефтибутен, цефиксим). Однако следует помнить, что избыточное применение цефалоспоринов может привести к селекции продуцентов БЛРС и к утрате актуальности этой группы препаратов при более тяжелых инфекциях. Если же все-таки принято решение об использовании пероральных цефалоспоринов, то наиболее оптимальным в этом случае представляется цефтибутен, поскольку степень гидролиза этого цефалоспориона многими БЛРС минимальна [20].

В рекомендациях EAU отдельно отмечено, что триметоприм/сульфаметоксазол, длительно используемый как препарат выбора при лечении острого цистита в большинстве стран мира, в насто-

Таблица 12. Динамика изменений критериев интерпретации результатов определения чувствительности *Enterobacteriaceae* по показателям МПК (в мг/л)

Рекомендации	Цефотаксим		Цефтазидим		Имипенем		Меропенем		Эртапенем	
	Ч _≤	P _≥								
NCCLS 2000	8	64	8	32	4	16	4	16	–	–
CLSI 2005	8	64	8	32	4	16	4	16	2	8
CLSI 2009	8	64	8	32	4	16	4	16	2	8
CLSI 2010	1	4	4	16	4	16	4	16	2	8
CLSI 2011	1	4	4	16	1	4	1	4	0,25	1
CLSI 2012	1	4	4	16	1	4	1	4	0,5	2

Рекомендации	Ампициллин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам		Цефтазидим		Цефепим		Налидиксовая кислота	
	Ч _≤	P _{>}	Ч _≤	P _{>}	Ч _≤	P _{>}	Ч _≤	P _{>}
EUCAST 2009	–	8	1	8	1	8	16	16
EUCAST 2010	–	8	1	4	1	4	16	16
EUCAST 2011	–	8	1	4	1	4	–	–
EUCAST 2012	8	8	1	4	1	4	–	–

ящее время может применяться только в регионах с уровнем устойчивости *E. coli* менее 20%. Таким образом, в соответствии с полученными результатами, в России этот препарат также не может быть рекомендован в качестве стартовой эмпирической терапии.

При внебольничных неосложненных инфекциях верхних отделов мочевых путей в качестве препаратов выбора в рекомендациях EAU приводятся фторхинолоны – ципрофлоксацин и левофлоксацин, к которым в настоящее время, по данным нашего исследования, сохраняет чувствительность 89,1% штаммов *E. coli*. Несмотря на снижающуюся *in vitro* активность фторхинолонов в отношении уропатогенов при сравнении с результатами проведенных 7–10 лет назад многоцентровых исследований, препараты этой группы, за исключением норфлоксацина, можно рассматривать как опцию для стартовой терапии при неосложненном пиелонефрите. Интересным является то, что в сравнительных исследованиях левофлоксацина и дорипенема при пиелонефрите было показано, что даже при 13% уровне резистентности к фторхинолонам левофлоксацин был более эффективен, чем дорипенем, к которому не определялось резистентных штаммов [21]. Сохранение клинической и микробиологической эффективности фторхинолонов даже в случаях инфекции, вызванной устойчивым *in vitro* штаммом, можно объяснить тем, что активность этих препаратов прежде всего зависит от концентрации. А концентрации этих препаратов в моче и ткани почек значительно превышают концентрации

в сыворотке крови, тогда как критерии интерпретации чувствительности к ним разрабатываются на основании сывороточных концентраций [22]. Кроме того, в большом количестве исследований было показано отсутствие существенных различий между препаратами этой группы (ципрофлоксацином, левофлоксацином, офлоксацином) в клинической и бактериологической эффективности, а также профиле безопасности при назначении курсами длительностью 7 суток и более. Следует отметить, что в настоящее время норфлоксацин в силу его фармакокинетических особенностей не может применяться для лечения острого пиелонефрита, как и фосфомицин трометамол и нитрофураны, которые не создают достаточных концентраций в почечной паренхиме.

При остром неосложненном пиелонефрите легкой и средней степени тяжести, как правило, назначаются пероральные формы антимикробных препаратов, тогда как при тяжелых формах (лихорадка, выраженные симптомы интоксикации) лечение начинают парентеральными формами с последующим переходом на ступенчатую терапию *per os*.

Представленные в рекомендациях EAU в качестве альтернативы цефалоспорины III–IV поколений (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефтибутен, цефепим), пиперациллин/тазобактам, аминогликозиды (гентамицин, амикацин) и карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем, дорипенем) сохраняют в настоящее время достаточно высокую активность в отношении 85–100% штаммов *E. coli*, вызывающей острый неосложненный

Таблица 13. Рекомендации Европейской Урологической Ассоциации (EAU) по лечению ИМП, 2012 [14]

Антибиотики	Суточная доза	Длительность терапии
Острый неосложненный цистит		
<u>Препараты выбора:</u> фосфомицин нитрофурантоин	3 г 50 мг × 4р	Однократно 7 дней
<u>Альтернативные препараты:</u> ципрофлоксацин левофлоксацин норфлоксацин офлоксацин цефподоксим	250 мг × 2р 250 мг × 2р 400 мг × 2р 200 мг × 2р 100 мг × 2р	3 дня
<u>При уровне локальной резистентности <i>E. coli</i> < 20%</u> триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг × 2р	3 дня
Острый неосложненный пиелонефрит легкой и средней степени		
<u>Препараты выбора:</u> ципрофлоксацин левофлоксацин левофлоксацин	500–750 мг × 2р 250–500 мг × 1р 750 мг × 1р	7–10 дней 7–10 дней 5 дней
<u>Альтернативные препараты:</u> цефподоксим цефтибутен	200 мг × 2р 400 мг × 1р	10 дней
<u>При известной чувствительности возбудителя (не в качестве эмпирической терапии):</u> триметоприм/сульфаметоксазол амоксциллин/клавуланат	160/800 мг × 2р 500/125 мг × 3р	14 дней
Острый неосложненный пиелонефрит тяжелой степени		
<u>Препараты выбора:</u> ципрофлоксацин левофлоксацин левофлоксацин	400 мг × 2р 250-500 мг × 1р 750 мг × 1р	Ступенчатая терапия: при улучшении состояния пациента парентеральная терапия может быть заменена на пероральную до окончания 1–2-недельного курса терапии
<u>Альтернативные препараты:</u> цефотаксим (не монотерапия) цефтриаксон цефтазидим (не монотерапия) цефепим амоксциллин/клавуланат (не монотерапия) пиперациллин/тазобактам гентамицин (не монотерапия) амикацин (не монотерапия) эртапенем имипенем/циластатин меропенем дорипенем	2 г × 3р 1–2 г × 1р 1–2 г × 3р 1–2 г × 2р 1,5 г × 3р 2,5–4,5 г × 3р 5 мг/кг × 1р 15 мг/кг × 1р 1 г × 1р 0,5/0,5 г × 3р 1 г × 3р 0,5 г × 3р	
Осложненные ИМП		
<u>Препараты выбора:</u> фторхинолоны ингибиторозащищенные аминопенициллины цефалоспорины II–III поколения аминогликозиды		
<u>Альтернативные препараты (в случае неэффективности первоначальной терапии):</u> фторхинолоны (если не использовались при стартовой терапии) ингибиторозащищенные уреидопенициллины (пиперациллин/тазобактам) цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью карбапенемы аминогликозиды + фторхинолоны аминогликозиды + ингибиторозащищенные пенициллины флуконазол или амфотерицин В (при выявлении <i>Candida</i>)		

Окончание табл. 13

<p>Не рекомендованы в качестве эмпирической терапии: аминопенициллины (амоксциллин, ампициллин) триметоприм/сульфаметоксазол (только при известной чувствительности возбудителя) фосфомицин</p>		
<p>Острый цистит и бессимптомная бактериурия беременных</p>		
<p>Фосфомицин Нитрофурантоин* Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Цефалексин Триметоприм/сульфаметоксазол**</p> <p>* – с осторожностью при недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы; ** – с осторожностью в I и III триместре;</p>	<p>3 г 100 мг × 2р 500 мг × 2р 500 мг × 2р 500 мг × 3р 160/800 мг × 2р</p>	<p>однократно 3–5 дней 3–5 дней 3–5 дней 3–5 дней 3–5 дней</p>
<p>Острый пиелонефрит беременных</p>		
<p>Цефтриаксон Азтреонам Пиперацillin/тазобактам Цефепим Имипенем/циластатин Ампициллин + гентамицин</p>	<p>1–2 г в/в или в/м × 1р 1 г в/в × 2–3р 3,375–4,5 г в/в × 4р 1 г в/в × 2р 500 мг в/в × 4р 2 г в/в × 4р + 3–5 мг/кг на 3 введения</p>	

пиелонефрит. Учитывая, что указанные выше препараты представлены в основном парентеральными формами, за исключением цефтибутена, они обоснованно могут использоваться для стартовой терапии тяжелых форм острого неосложненного пиелонефрита. В ходе исследования «ДАРМИС» выявлено снижение активности ингибиторозащищенных аминопенициллинов и триметоприма/сульфаметоксазола в отношении кишечной палочки (63,7–70,2% и 67,6–83,0% чувствительных штаммов) во всех исследованных популяциях. Поэтому их на сегодняшний день в нашей стране нельзя рекомендовать для эмпирической терапии внебольничных форм ИМП.

Внебольничные осложненные ИМП имеют ряд существенных отличий от неосложненных ИМП. Так при осложненных ИМП в этиологической структуре возрастает роль других представителей *Enterobacteriaceae*, чаще выделяются полирезистентные штаммы, отмечается неэффективность начальной терапии, выше склонность к рецидивированию и риск развития тяжелых осложнений (уросепсис). Важной особенностью при осложненных внебольничных ИМП является необходимость проведения всем пациентам бактериологического исследования мочи. Одной из причин, определяющих низкую эффективность антибиотикотерапии, является высокая частота формирования микробных биопленок на тканевом детрите, слущенных клетках уроэпителия, инородных телах (камни, катетеры). В таких обстоятельствах антибактери-

альная терапия адыювантна, тогда как устранение осложняющего фактора имеет решающее значение.

Перечисленные в рекомендациях EAU препараты выбора – фторхинолоны, цефалоспорины III поколения и аминогликозиды, исключая ингибиторозащищенные пенициллины (см. выше), могут быть использованы для начальной терапии внебольничных осложненных ИМП в нашей стране. Хотя, по данным нашего исследования, чувствительность *E. coli* к фторхинолонам составляет порядка 70%, тогда как, например в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, она едва превышает 50% [23], препараты данной группы, обладающие концентрационнозависимой фармакокинетикой, высокой почечной элиминацией и высокой способностью проникать в биопленки, нельзя рассматривать как утратившие значение. Способностью проникать в биопленки обладает и фосфомицин, но он в силу своих фармакокинетических особенностей в монотерапии может применяться только при осложненных ИМП нижних отделов МВП. Цефалоспорины II–III поколения и аминогликозиды (в комбинации с другими препаратами), сохраняющие свою высокую активность в отношении *E. coli*, вызывающей внебольничные осложненные ИМП (более 86,1–97,6% чувствительных штаммов), обоснованно могут быть использованы для эмпирической терапии этих инфекции.

Предлагаемые EAU при внебольничных осложненных ИМП верхних отделов МВП, в случае неэффективности первоначальной терапии, в каче-

стве альтернативы ингибиторозащищенные уреидопенициллины (пиперациллин/тазобактам), цефалоспорины с антисинегнойной активностью, карбапенемы, аминогликозиды (в комбинации с другими препаратами) сохраняют свою высокую активность в отношении 85–100% штаммов кишечной палочки, поэтому также могут быть использованы в условиях наших российских клиник. Безусловно, что для стартовой терапии тяжелых форм ИМП до получения обязательного при этих формах инфекций результатов микробиологического исследования мочи предпочтение следует отдавать карбапенемам как наиболее активным из всех групп препаратов. И поскольку при внебольничных ИМП не нужна активность против синегнойной палочки, наиболее оптимальным выбором среди карбапенемов является эртапенем.

Выбор антимикробных препаратов при разных формах внебольничных ИМП у беременных ограничивается ещё профилем безопасности препаратов, разрешенных для применения во время беременности. Оценивая рекомендации EAU по лечению ИМП в данной субпопуляции, следует

отметить, что имеющаяся в настоящее время общая тенденции снижения чувствительности кишечной палочки к ингибиторозащищенным аминопенициллинам (56–70% чувствительных штаммов), не позволяет их использовать для эмпирической терапии внебольничных ИМП у беременных. Тогда как в целом, несмотря на наметившееся в данной субпопуляции снижение чувствительности кишечной палочки к цефалоспорином III поколения в сравнении с полученными восемь лет назад данными в исследовании АРИМБ, изданные в 2004 г. рекомендации по лечению ИМП у беременных сохраняют свою актуальность и в настоящее время [12]. Отличием является отсутствие в них обладающего высокой активностью (в отношении 87% штаммов) пиперациллина/тазобактама для лечения острого пиелонефрита. Данный препарат также может быть рекомендован для лечения у беременных внебольничных ИМП верхних отделов МВП. Если же говорить о терапии бессимптомной бактериурии и цистита у беременных, то несомненно в качестве препарата выбора наиболее оптимален фосфомицина трометамол.

Литература

- Hooton T.M. Uncomplicated urinary tract infection. *New Engl J Med* 2012; 366:1028-37.
- Kahlmeter G., ECO.SENS. An international survey on the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:69-76.
- Nicole L. Epidemiology of urinary tract infections. *Infect Med* 2001; 18:153-62.
- Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80:331-3.
- Shapiro E.D. Infections of the urinary tract. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:165-8.
- MacLean A.B. Urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:273-277.
- Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., Johnson J.R., Schaeffer A.J., Stamm W.E. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999; 29(4):745-58.
- Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А. и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II. *Урология* 2004; 2:13-17.
- Многоцентровое исследование резистентности возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей (УТИАР-3). Научный отчет НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, 2006.
- Рафальский В.В., Страчунский Л.С. и др. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России. *Урология* 2006; 5:34-37.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Страчунский Л.С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002; 4: 337-46.
- Рафальский В.В., Кулаков В.И., Анкирская А.С., Страчунский Л.С., Шевелев А.Н. и др. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2004; 3:218-24.
- Schito G.C., Naber K.G., Botto H., Palou J., Mazzei T., Marchese A. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:407-13.
- Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., et al. Guidelines on urological infections. *Uroweb* 2012. (http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/2012_Guidelines_large_text_print_total_file.pdf).
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 2.0 (from 2012-01-01).
- CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second information supplement*. CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.

17. Методические указания МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».
18. Изучение чувствительности к фурамагу возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей. Научный отчет о НИР ФГУП «Государственного научного центра по антибиотикам». Москва, 2006 (<http://www.olainfarm.ru/texts/files/furamag/sidorenko.pdf>).
19. Палагин И.С. Современные аспекты выбора антимикробных препаратов при острых неосложненных циститах. Клин микробиол антимикроб химиотер 2009; 11(4): 327-34.
20. Bedenic B., Vranes J., Suto S., Zagar Z. Bactericidal activity of oral β -lactam antibiotics in plasma and urine versus isogenic *Escherichia coli* strains producing broad- and extended-spectrum β -lactamases. Int J Antimicrob Agents 2005; 25:479–87.
21. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotey P, Hedrich D, Redman R. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(9):3782-92.
22. Miller LG, Mehrotra R, Tang AW. Does *in vitro* fluoroquinolone resistance predict clinical failure in urinary tract infections? Int J Antimicrob Agents 2007; 29(5):605-7.
23. Lu P.L., Liu Y.C., Toh H.S., et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Int J Antimicrob Agents 2012; 40 (Suppl):S37-43.