

Осложненные внебольничные инфекции мочевых путей у взрослых пациентов в России

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

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

² ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

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

Цель: проанализировать структуру и антибиотикорезистентность возбудителей *осложненных внебольничных инфекций мочевых путей* (оИМП) у взрослых пациентов в России.

Материалы и методы. В рамках проспективного эпидемиологического исследования «ДАРМИС» в 2010–2011 гг. исследовались штаммы, выделенные из мочи пациентов старше 18 лет обоего пола с внебольничными ИМП в 21 центре 17 городов России.

Результаты. Из всех 518 изолятов от взрослых пациентов 282 штамма (54,4%) было выделено из мочи пациентов с оИМП. Доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 79,8%, при этом *E. coli* была возбудителем оИМП у 61,4% пациентов. Показатели резистентности *E. coli* составили: для ампициллина — 53,2%; амоксициллина/клавуланата — 46,2%, ампициллина/сульбактама — 46,8%, пиперациллина — 47,4%, пиперациллина/тазобактама — 4,6%,

* Исследовательская группа «ДАРМИС»: Е. Д. Агапова¹, А. С. Анкирская², О. П. Галеева³, Л. В. Гудкова⁴, Д. В. Гуменецкий⁵, А. В. Жестков⁶, М. И. Коган⁷, И. В. Малев⁸, Е. Н. Москвитина⁹, И. Г. Мултых¹⁰, И. Г. Никольская¹¹, Э. А. Ортенберг¹², О. В. Полухина¹³, С. М. Розанова¹⁴, А. М. Савичева¹⁵, С. В. Скальский¹⁶, О. В. Татарина¹⁷, Б. В. Трапезникова¹⁸, С. Г. Хасанова¹⁹

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

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

³ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения республики Татарстан, Казань, Россия

⁴ ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», Томск, Россия

⁵ МБУЗ «Городская клиническая больница № 6», Челябинск, Россия

⁶ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

⁷ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

⁸ ОГБУЗ «Поликлиника № 3», Смоленск, Россия

⁹ ФГБУЗ «Клиническая больница № 81» Федерального медико-биологического агентства России, Северск, Россия

¹⁰ ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

¹¹ ГБУЗ «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», Москва, Россия

¹² ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень, Россия

¹³ ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹⁴ МАУ «Клинико-диагностический центр», Екатеринбург, Россия

¹⁵ ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

¹⁶ ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, Омск, Россия

¹⁷ ГБУ Республики Саха «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

¹⁸ БУ Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия

¹⁹ ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21», Уфа, Россия

Контактный адрес:

Иван Сергеевич Палагин

Эл. почта: Ivan.Palagin@antibiotic.ru

цефотаксима — 13,9%, цефтазидима — 11,0%, цефиксима — 18,5%, цефтибутена — 12,1%, цефепима — 10,4%, амикацина — 0,6%, гентамицина — 11,0%, ципрофлоксацина — 27,7%, левофлоксацина — 27,1%, ко-тримоксазола — 31,8%, нитрофурантоина — 2,9%, фосфомицина — 1,7%, эртапенема — 0,6%. К меропенему и эртапенему устойчивых штаммов *E. coli* выявлено не было. Продукция β -лактамаз расширенного спектра была выявлена у 13,9% штаммов *E. coli* и у 19,6% штаммов других представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

Выводы. Среди пероральных препаратов наибольшей активностью в отношении всех *E. coli* обладали фосфомицин, нитрофуран-

тоин, а также фуразидин. В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* среди пероральных препаратов активность против 90% и более продемонстрировал только фосфомицин. Из парентеральных препаратов наибольшую активность в отношении всех *E. coli* показали карбапенемы, амикацин и пиперацillin/тазобактам. Наиболее активными в отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* среди парентеральных антибиотиков также оказались карбапенемы.

Ключевые слова: осложненные инфекции мочевых путей, антимикробные препараты, резистентность, эмпирическая терапия.

Complicated Community-Acquired Urinary Tract Infections in Adult Patients in Russia

I. S. Palagin¹, M. V. Sukhorukova¹, A. V. Dekhnich¹, M. V. Edelstein¹, A. V. Grinev², T. S. Perepanova³, R. S. Kozlov¹, «DARMIS» Study Group*

¹Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

²Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

³Institute of Urology, Moscow, Russia

Objectives. To analyze etiology and antimicrobial resistance of pathogens causing *complicated community-acquired urinary tract infections* (cUTI) in adult patients in different regions of Russia.

Methods. Uropathogens isolated from urine samples of patients of both gender older than 18 years of age with community-acquired UTI were collected in 21 centers of 17 cities in Russia during 2010–2011 and included in the «DARMIS» study.

Results. Among the collected 518 strains isolated from adult patients 282 strains (54,4%) were isolated from urine of patients with cUTI. *Enterobacteriaceae* (79,8%) and *E. coli* (61,4%) were the most prevalent identified microorganisms causing cUTI in adults. Antimicrobial resistance rates of *E. coli* were as follows: ampicillin — 53,2%; amoxicillin/clavulanic acid — 46,2%; ampicillin/sulbactam — 46,8%; piperacillin — 47,4%; piperacillin/tazobactam — 4,6%; cefotaxime — 13,9%; ceftazi-

dime — 11,0%; cefixime — 18,5%; ceftibuten — 12,1%; cefepime — 10,4%; amikacin — 0,6%; gentamicin — 11,0%; ciprofloxacin — 27,7%; levofloxacin — 27,1%; cotrimoxazole — 31,8%; nitrofurantoin — 2,9%; fosfomicin — 1,7%; ertapenem — 0,6%. No resistant strains of *E. coli* were detected. ESBL-production was found in 13,9% of *E. coli* and in 19,6% of all *Enterobacteriaceae* strains.

Conclusions. The most active oral drug against *E. coli* were fosfomicin, nitrofurantoin and furazidin. However, out of oral antibiotics only fosfomicin demonstrated activity against more than 90% of all *Enterobacteriaceae* spp. strains. Out of parenteral drugs the most active against *E. coli* were carbapenems (meropenem, imipenem and ertapenem), amikacin and piperacillin/tazobactam. Carbapenems were also the most active parenteral antimicrobials against all *Enterobacteriaceae* strains.

Key words: complicated urinary tract infections, antimicrobial, resistance, therapy.

Инфекции мочевых путей (ИМП) всегда привлекали внимание врачей многих специальностей ввиду их одинаково высокой распространенности среди различных возрастных категорий и субпопуляций населения. Несмотря на относительно хорошую изученность этиологической структуры возбудителей, а также факторов, способствующих развитию ИМП, вопросы лечения этой группы заболеваний до сих пор остаются актуальными. Отдельное место занимает терапия *осложненных ИМП* (оИМП). При этом основной проблемой современной антимикробной терапии является быстрый рост резистентности к препаратам, превращающий рациональные в прошлом режимы лечения в неэффективные.

Материалы и методы

В рамках проспективного исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в различных субпопуляциях пациентов — «ДАРМИС» (2010–2011 гг.) были проанализированы 518 внебольничных штаммов уропатогенов из 21 центра (поликлиник и стационаров) 17 городов России (Екатеринбург, Иркутск, Казань, Краснодар, Москва, Омск, Ростов-на-Дону, Самара, Санкт-Петербург, Северск, Смоленск, Сургут, Томск, Тюмень, Уфа, Челябинск, Якутск). Штаммы были выделены из мочи пациентов старше 18 лет обоюбого пола с острыми (или обострением хронических) внебольничными ИМП при выделении возбудителя в диагностически значимом титре согласно рекомендациям *Европейской Урологической Ассоциации* (EAU) (табл. 1)

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 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 исклю-

чался. Выделенные штаммы с заполненными *индивидуальными регистрационными картами* (ИРК) 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 Европейского Комитета по определению чувствительности к антибиотикам (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST*) [2]. В связи с тем, что методология определения показателей МПК у EUCAST сопоставима с методологией Института клинических и лабораторных стандартов (*Clinical and Laboratory Standards Institute — CLSI*) [3] и существующими российскими рекомендациями (МУК 4.2.1890.04) [4], а отдельные лаборатории могут использовать разные критерии интерпретации чувствительности, то, как и в предыдущих публикациях по данному исследованию, полученные результаты для сравнения приводятся по всем вышеуказанным рекомендациям (табл. 2). Отдельно стоит обратить внимание на отсутствие в рекомендациях EUCAST критериев чувствительности для цефоперазона, комбинаций пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз с фиксированным соотношением компонентов, а также то, что для цефиксима, нитрофурантоина и фосфомицина критерии чувствительности EUCAST имеются только для неосложненных ИМП.

Также во всех вышеуказанных рекомендациях в настоящее время отсутствуют критерии оценки чувствительности к фуразидину. При этом не совсем корректно использовать критерии чувствительности для нитрофурантоина и экстраполировать получаемые результаты на другие препараты

Таблица 1. Критерии диагностически значимых показателей бактериурии при культуральном исследовании мочи [4]

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 у женщин в моче, полученной с помощью катетера
Рецидивирующие / хронические ИМП	$\leq 10^3$ КОЕ/мл

Примечание. * КОЕ — колониеобразующая единица.

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности представителей *Enterobacteriaceae* по показателям МПК (в мг/л) [2–4]

Антибиотик	EUCAST 2013		CLSI 2013		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 только для неосложненных ИМП

** в обсуждении результаты интерпретированы с использованием критериев работы, опубликованной в РФ [5]

Ч — чувствительные, Р — резистентные штаммы.

нитрофуранового ряда. В связи с этим, для последующего сравнения полученных результатов с уже опубликованными данными, в качестве ориентировочных критериев чувствительности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* к фуразидину были использованы критерии, применявшиеся ранее в одной из работ, опубликованных в РФ [5]: *чувст-*

вительные (Ч) ≤ 16 мг/л, *умеренно резистентные* (УР) — 32 мг/л, *резистентные* (Р) ≥ 64 мг/л.

Производство β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у исследованных штаммов определяли на основании снижения МПК цефотаксима, цефтазидима или цефепима в присутствии клавулановой кислоты (4 мг/л) не менее чем в 4 раза, а также

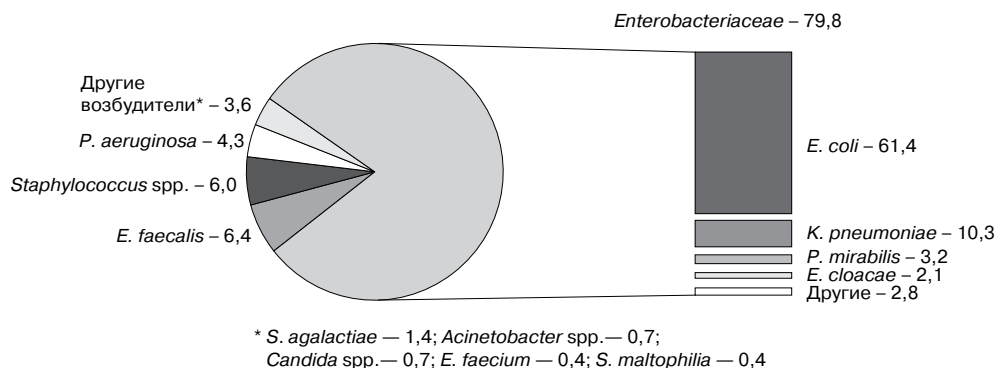


Рис. 1. Структура возбудителей внебольничных осложненных ИМП, выделенных у взрослых в России в 2010–2011 гг. (n=282),%.

с помощью метода двойных дисков [3]. Все штаммы, продуцирующие БЛРС, рассматривались как резистентные к оксииминоцефалоспорином при использовании интерпретационных критериев МУК 4.2.1890 04. В случае использования критериев EUCAST 2013 и CLSI 2013 наличие БЛРС не принималось во внимание при определении категории чувствительности штаммов.

В разделе «Результаты исследований» данные о доле резистентных штаммов по умолчанию представлены в соответствии с критериями EUCAST, если не указано дополнительно.

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.

Результаты исследований

Осложненные ИМП

Среди всех 518 штаммов, собранных в рамках проекта «ДАРМИС» у пациентов старше 18 лет, 282 штамма (54,4%) были выделены из мочи пациентов с оИМП. Из них 193 штамма (68,4%) были выделены от небеременных пациенток и 89 штаммов (31,6%) от пациентов мужского пола. Средний возраст женщин составил 61,6±15,6 лет, мужчин — 51,0±19,6 лет.

Спектр возбудителей оИМП, как правило, шире, чем при неосложненных инфекциях мочевых путей (нИМП) [1,6]. По результатам исследования «ДАРМИС», общая доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* при оИМП составила 79,8%, при этом *E. coli* являлась возбудителем оИМП у 61,4% пациентов (рис. 1).

Частота выделения *E. coli* у пациентов с оИМП была несколько ниже, чем у пациентов с неосложненными (61,4% по сравнению с 65,8%), в основном за счет некоторого увеличения доли *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* (от 7,7 до 10,3% и от 2,0 до 4,3% соответственно). Следует отметить, что указанные различия в частоте выделения вышеперечисленных микроорганизмов у пациентов с неосложненными и оИМП были статистически недостоверными. Частота выделения других возбудителей (*Enterococcus spp.*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus spp.*) у пациентов с осложненными и неосложненными ИМП существенно не различалась.

В субпопуляции взрослых среди оИМП преобладали обострения хронического пиелонефрита — 67,0%, тогда как среди нИМП доминировал острый цистит — 52,0% (рис. 2).

Вполне логично, что в связи с доминированием *E. coli* и других энтеробактерий в этиоло-

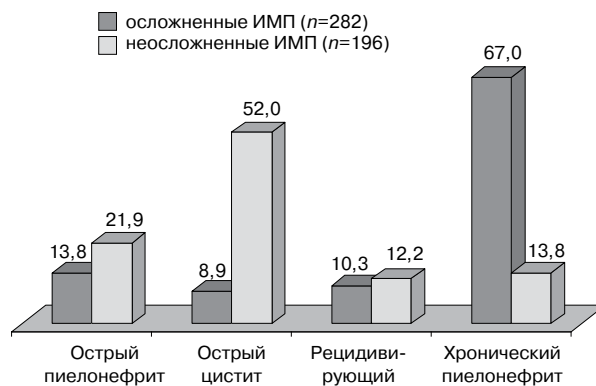


Рис. 2. Доли нозологических форм среди осложненных и неосложненных ИМП у взрослых в России в 2010–2011 гг., %

Таблица 3. Чувствительность штаммов *Enterobacteriaceae* (в %), выделенных от взрослых пациентов с осложненными внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг. (n=225)

Антибиотик	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л	EUCAST 2013			CLSI 2013			МУК 4.2.1890-04		
			Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
Аминопенициллины											
Ампициллин	256	0,5–256	38,7	–	61,3	38,7	2,7	58,6	38,7	2,7	58,6
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	256	0,25–256	50,7	–	49,3	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	32	1–256	НП	НП	НП	60,9	19,1	20,0	60,9	19,1	20,0
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	256	0,25–256	48,4	–	51,6	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Пиперациллин	128	0,25–128	45,3	4,0	50,7	49,3	6,7	44,0	НП	НП	НП
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)	16	0,25–128	85,8	4,4	9,8	90,2	8,4	1,3	НП	НП	НП
Цефалоспорины*											
Цефотаксим	256	0,06–256	79,1	0,9	20,0	79,1	0,9	20,0	83,1	0,4	16,4
Цефоперазон	256	0,06–256	НП	НП	НП	79,1	2,7	18,2	79,1	2,7	18,2
Цефоперазон/сульбактам (1:1)	16	0,06–128	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Цефтазидим	32	0,06–256	79,6	3,1	17,3	82,7	0,9	16,4	83,6	2,2	14,2
Цефиксим	32	0,06–32	73,8	–	26,2	73,8	3,1	23,1	73,8	3,1	23,1
Цефтибутен	32	0,06–256	81,3	–	18,7	86,7	1,8	11,5	86,7	1,8	11,5
Цефепим	64	0,06–256	82,2	1,3	16,4	84,4	1,8	13,8	84,4	1,8	13,7
Карбапенемы											
Имипенем	0,06	0,06–2	100	–	–	99,6	0,4	–	100	–	–
Меропенем	0,13	0,03–1	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Эртапенем	0,13	0,03–4	96,0	2,2	1,8	96,0	2,2	1,8	99,6	0,4	–
Аминогликозиды											
Амикацин	8	0,5–512	92,9	4,9	2,2	97,8	0,4	1,8	97,8	0,4	1,8
Гентамицин	64	0,13–256	82,2	0,4	17,3	82,7	2,7	14,6	82,7	2,7	14,6
Хинолоны и фторхинолоны											
Налидиксовая кислота	512	1–512	НП	НП	НП	63,6	–	36,4	63,6	–	36,4
Ципрофлоксацин	128	0,03–128	68,0	0,4	31,6	68,4	–	31,6	68,4	–	31,6
Левифлоксацин	16	0,03–128	68,4	0,4	31,1	68,9	0,4	30,7	68,9	0,4	30,7
Другие											
Ко-тримоксазол	128	0,13–256	67,6	0,9	31,5	67,6	–	32,4	67,6	–	32,4
Нитрофурантоин	128	2–512	84,0	–	16,0	75,6	8,4	16,0	75,6	8,4	16,0
Фосфомицин	32	0,5–512	90,2	–	9,8	93,3	2,2	4,4	93,3	2,2	4,4
Фуразидин**	64	1–256	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП

Примечание. * продукция БЛРС у 19,6% штаммов;

** Ч – 87,1; УР – 9,3; Р – 3,6 (по критериям работы [5]); УР – умеренно резистентные штаммы.

гической структуре ИМП, наибольший практический интерес представляют прежде всего данные по суммарной чувствительности/устойчивости всех выделенных возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* (табл. 3) и отдельно кишечной палочки (табл. 4).

Как видно из результатов исследования, у взрослых имеется высокая частота выделения штаммов *E. coli*, резистентных к ампициллину (53,2%), пиперациллину (47,4%), ингибиторозащищенным пенициллинам – ампициллину/сульбактаму (46,8%) и амоксициллину/клавуланату (46,2%), а также

Таблица 4. Чувствительность штаммов *E. coli* (в %), выделенных от взрослых пациентов с осложненными внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг. (n=173)

Антибиотик	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК	EUCAST 2013			CLSI 2013			МУК 4.2.1890-04		
			Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
Аминопенициллины											
Ампициллин	256	1–256	46,8	–	53,2	46,8	3,5	49,7	46,8	3,5	49,7
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	256	1–256	53,8	–	46,2	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	32	2–128	НП	НП	НП	65,9	21,4	12,7	65,9	21,4	12,7
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	256	1–256	53,2	–	46,8	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Пиперациллин	128	0,5–128	50,9	1,7	47,4	52,6	5,8	41,6	НП	НП	НП
Пиперациллин/газобактам (4 мг/л)	8	0,5–64	91,3	4,0	4,6	95,4	4,6	–	НП	НП	НП
Цефалоспорины*											
Цефотаксим	256	0,06–256	86,1	–	13,9	86,1	–	13,9	89,0	–	11,0
Цефоперазон	256	0,06–256	НП	НП	НП	85,0	2,9	12,1	85,0	2,9	12,1
Цефоперазон/сульбактам (1:1)	4	0,06–64	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Цефтазидим	16	0,06–256	86,1	2,9	11,0	89,0	–	11,0	89,0	2,3	8,7
Цефиксим	32	0,06–32	81,5	–	18,5	81,5	2,9	15,6	81,5	2,9	15,6
Цефтибутен	8	0,06–256	87,9	–	12,1	91,3	1,2	7,5	91,3	1,2	7,5
Цефепим	8	0,06–256	89,0	0,6	10,4	90,8	–	9,2	90,8	–	9,2
Карбапенемы											
Имипенем	0,06	0,06–1	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Меропенем	0,06	0,03–0,5	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Эртапенем	0,06	0,03–2	98,2	1,2	0,6	98,2	1,2	0,6	100	–	–
Аминогликозиды											
Амикацин	4	0,5–32	97,7	1,7	0,6	99,4	0,6	–	99,4	0,6	–
Гентамицин	32	0,25–256	88,4	0,6	11,0	89,0	0,6	10,4	89,0	0,6	10,4
Хинолоны и фторхинолоны											
Налидиксовая кислота	512	1–512	НП	НП	НП	68,8	–	31,2	68,8	–	31,2
Ципрофлоксацин	64	0,03–128	72,3	–	27,7	72,3	–	27,7	72,3	–	27,7
Левифлоксацин	16	0,03–64	72,3	0,6	27,1	72,8	0,6	26,6	72,8	0,6	26,6
Другие											
Ко-тримоксазол	128	0,13–256	67,6	0,6	31,8	67,6	–	32,4	67,6	–	32,4
Нитрофурантоин	32	2–256	97,1	–	2,9	93,1	4,0	2,9	93,1	4,0	2,9
Фосфомицин	8	0,5–512	98,3	–	1,7	98,8	0,6	0,6	98,8	0,6	0,6
Фуразидин**	4	1–128	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП

Примечание. * продукция БЛРС у 13,9% штаммов;
** Ч – 95,9; УР – 3,5; Р – 0,6 (по критериям работы [5])

к триметоприму/сульфаметоксазолу (31,8%). Зарегистрирован относительно высокий уровень резистентности к фторхинолонам – ципрофлоксацину (27,7%) и левифлоксацину (27,1%).

Продукция БЛРС как основной механизм устойчивости к оксиминоцефалоспорином была выяв-

лена у 19,6% штаммов семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе у 13,9% штаммов *E. coli*. Все БЛРС-продуцирующие штаммы рассматривались как резистентные к любым оксиминоцефалоспорином согласно критериям Методических указаний (МУК 4.2.1890-04). В то же время, по критериям

EUCAST чувствительность к различным цефалоспорином варьировала в диапазоне 73,8–82,2% для штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и 81,5–89,0% для штаммов *E. coli*. Таким образом, небольшая часть штаммов *E. coli* продуцировали БЛРС, но формально они были оценены как чувствительные к цефепиму (2,9%) и цефтибутену (1,8%).

Из пероральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали фосфомицин (98,3%) и нитрофураны (нитрофурантоин – 97,1%). В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* наибольшей активностью из пероральных препаратов обладал фосфомицин (в 90,2% случаев), для нитрофурантоина этот показатель составил 84,0%. Чувствительными к цефиксиму были 81,5% штаммов *E. coli* и 73,8% из всех штаммов семейства *Enterobacteriaceae*.

Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали карбапенемы: к имипенему и меропенему не было выявлено устойчивых штаммов, к эртапенему чувствительными были 98,2% штаммов. Также высокую активность в отношении уропатогенной кишечной палочки продемонстрировали амикацин и пиперацillin/тазобактам – 97,7 и 91,3% чувствительных штаммов соответственно. Чувствительностью к гентамицину обладали 88,4% штаммов *E. coli* и 82,2% из всех штаммов семейства *Enterobacteriaceae*.

В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* также наиболее активными оказались карбапенемы. Чувствительными к пиперацillinу/тазобактаму и амикацину были 85,8 и 92,9% штаммов соответственно. В целом, суммарные показатели резистентности для всех штаммов семейства *Enterobacteriaceae* были выше показателей для штаммов *E. coli* и составили: для ампициллина – 61,3%, для пиперациллина – 50,7%, для ампициллина/сульбактама – 51,6%, для амоксициллина/клавуланата – 49,3%, для триметоприма/сульфаметоксазола – 31,5%, для ципрофлоксацина и левофлоксацина – 31,6 и 31,1% соответственно.

Обращает на себя внимание, что при интерпретации результатов по критериям CLSI и МУК 4.2.1890.04 доля чувствительных к амоксициллину/клавуланату штаммов *E. coli* была несколько выше, чем при использовании критериев EUCAST (65,9% по сравнению с 53,8%). При этом разница в доле резистентных штаммов *E. coli* была еще более значительной (12,7% – по критериям CLSI и МУК 4.2.1890.04 и 46,2% – согласно критериям EUCAST).

Фактически осложненные ИМП

Несмотря на традиционное и целесообразное с клинической точки зрения деление ИМП на осложненные и неосложненные, сам по себе термин «осложненная» инфекция мочевых путей всегда вызывал множество споров и разногласий. Согласно классификации, предложенной Американской инициативной группой по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America – IDSA) [7] и Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) [8], «неосложненными» считаются инфекции мочевых путей, когда у пациента не имеется факторов, предрасполагающих к их возникновению и затрудняющих эрадикацию возбудителя. Соответственно во всех остальных случаях, то есть при наличии этих факторов ИМП классифицируются как «осложненные». Среди этих факторов есть те, которые относятся непосредственно к мочевыводящим путям – обструкция, камни, анатомические аномалии, катетеры. Часть факторов риска относится к заболеваниям почек, другим сопутствующим патологиям – сахарному диабету, онкологическим заболеваниям, а также иммунному статусу. При этом четкого перечня и описания всех этих «осложняющих» факторов нет.

Руководствуясь данным определением, при анализе результатов исследования «ДАРМИС», неосложненными считались ИМП, возникающие у молодых практически здоровых небеременных женщин пременопаузального возраста. Во всех остальных случаях, к примеру у мужчин (исходя из этого определения) ИМП классифицировались как осложненные. При этом в некоторых публикациях зарубежных авторов есть указания на неосложненный цистит и у пациентов мужского пола, особенно в детском возрасте [9, 10]. Тем самым в некоторых случаях термин «осложненная» ИМП может означать повышенный риск возникновения ИМП, иногда – повышенный риск неэффективности проводимой терапии, а иногда – повышенный риск гибели нефронов и летального исхода пациента. Таким образом, вся группа оИМП является слишком неоднородной, что делает не всегда возможным экстраполирование результатов клинических исследований, проводимых у пациентов с оИМП, на пациентов, у которых диагноз «осложненная» ИМП основывается на других критериях.

В связи с этим были проанализированы результаты чувствительности для штаммов, выделенных при фактически осложненных инфекциях

Таблица 5. Чувствительность штаммов *E. coli* (в %), выделенных у взрослых пациентов с неосложненными и фактически осложненными внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг.

Антибиотик	Фактически осложненные ИМП (n=121)				Неосложненные ИМП (n=129)				U (критерий Манна– Уитни)	p***
	МПК _{90'} мг/л	EUCAST 2013	CLSI 2013	МУК 4.2.1890-04	МПК _{90'} мг/л	EUCAST 2013	CLSI 2013	МУК 4.2.1890-04		
Аминопенициллины										
Ампициллин	256	43,0	43,0	43,0	256	62,0	62,0	62,0	6413,00	0,0149
Амоксициллин/ клавуланат (2 мг/л)	256	51,2	Нп	Нп	64	64,3	Нп	Нп	6906,50	0,1160
Амоксициллин/ клавуланат (2:1)	32	Нп	62,0	62,0	16	Нп	72,8	72,8	6777,00	0,0721
Ампициллин/ сульбактам (4 мг/л)	256	51,2	Нп	Нп	256	68,2	Нп	Нп	6658,00	0,0448
Пиперациллин	128	47,1	48,8	Нп	128	63,5	64,3	Нп	6877,50	0,1047
Пиперациллин/ тазобактам (4 мг/л)	8	90,1	95,9	Нп	8	95,3	Нп	Нп	7767,00	0,9477
Цефалоспорины*										
Цефотаксим	256	83,5	83,5	87,6	0,13	97,6	97,6	98,4	6842,00	0,0921
Цефоперазон	256	Нп	82,6	82,6	4	Нп	96,1	96,1	6313,50	0,0091
Цефоперазон/ сульбактам (1:1)	8	Нп	Нп	Нп	2	Нп	Нп	Нп	6450,50	0,0178
Цефтазидим	16	84,3	87,6	87,6	0,5	96,8	97,6	97,6	6256,50	0,0067
Цефиксим	32	80,2	80,2	80,2	1	94,5	94,5	94,5	6060,50	0,0023
Цефтибутен	8	87,6	90,9	90,9	1	98,4	99,2	99,2	7010,00	0,1643
Цефепим	8	87,6	90,1	90,1	0,13	96,8	98,4	98,4	6328,00	0,0097
Карбапенемы										
Имипенем	0,06	100	100	100	0,06	100	100	100	7546,50	0,6516
Меропенем	0,06	100	100	100	0,06	100	100	100	6662,50	0,0456
Эртапенем	0,06	98,3	98,3	100	0,03	100	100	100	7077,00	0,2029
Аминогликозиды										
Амикацин	4	96,7	99,2	99,2	4	100	100	100	7641,00	0,7747
Гентамицин	64	85,1	86,0	86,0	8	89,1	89,9	89,9	7022,50	0,1711
Хинолоны и фторхинолоны										
Налидиксовая кислота	512	Нп	67,8	67,8	512	Нп	85,2	85,2	6499,50	0,0224
Ципрофлоксацин	128	71,9	71,9	71,9	8	89,1	89,1	89,1	6382,00	0,0128
Левифлоксацин	16	71,9	71,9	71,9	4	89,1	89,1	89,1	6503,50	0,0228
Другие										
Ко-тримоксазол	128	69,4	69,4	69,4	128	78,2	78,2	78,2	6884,50	0,1073
Нитрофурантоин	32	95,9	92,6	92,6	32	99,2	98,4	98,4	7327,50	0,4038
Фосфомицин	8	98,3	99,2	99,2	8	98,4	98,4	98,4	7669,50	0,8132
Фуразидин**	4	Нп	Нп	Нп	2	Нп	Нп	Нп	7367,50	0,4444

Примечание.* частота продукции БЛРС: при фоИМП – 16,5%, неосложненных ИМП – 2,3%

** при фоИМП: Ч – 94,2%; УР – 5,0%; Р – 0,8%; при неосложненных ИМП: Ч – 99,2%; УР – 0,8% (по критериям работы [5])

*** статистическая разница оценивалась между группами неосложненных и фоИМП.

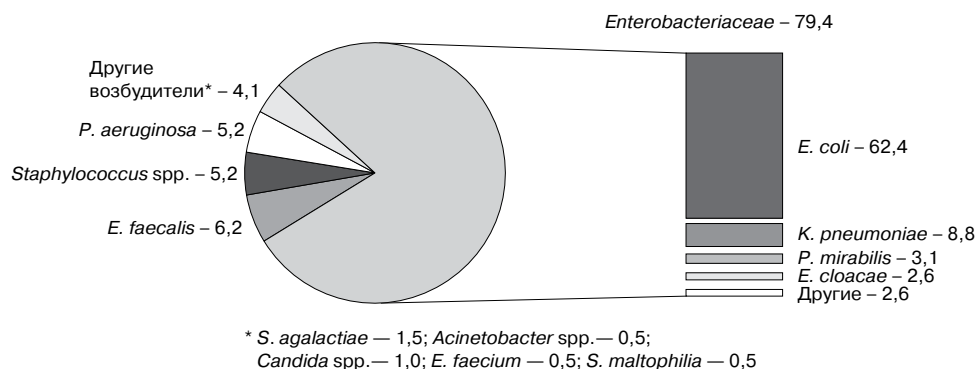


Рис. 3. Структура возбудителей внебольничных фоИМП, выделенных у взрослых в России в 2010–2011 гг. (n=194), %.

мочевых путей (фоИМП), когда в ИРК было указание на конкретное осложнение (до этого в группу осложненных ИМП относились ИМП у пациентов мужского пола, а также у пациенток старше 60 лет). Полученные результаты представлены в табл. 5.

Чувствительность *E. coli* к большинству антимикробных препаратов (АМП) в случае фоИМП была несколько ниже в сравнении с оИМП. Разница уровней чувствительности составляла не более 3,8%, за исключением карбапенемов (имипенема, меропенема и эртапенема) и фуразидина, показатели которых были одинаковыми в обеих группах ИМП, а также ко-тримоксазола, к которому чувствительность *E. coli* оказалась выше на 1,8% при фоИМП. Разница уровней чувствительности была более значительной при ее сравнении в случаях фоИМП и нИМП, причем для ампициллина, ампициллина/клавуланата, цефоперазона, цефоперазона/сульбактама, цефтазидима, цефиксима, цефепима, меропенема, налидиксовой кислоты, ципрофлоксацина и левофлоксацина данные различия были статистически достоверными (p<0,05) (см. табл. 5). Спектр возбудителей фоИМП (рис. 3) был практически идентичен спектру возбудителей оИМП (см. рис. 1).

Осложненные ИМП (по классификации Европейской Урологической Ассоциации — EAU)

Для того чтобы внести однородность (стандартизованность) в группу осложненных ИМП, относительно недавно Европейская Урологическая Ассоциация (European Association of Urology — EAU) в качестве рабочего инструмента в клинических рекомендациях предложила модифицированную классификацию ИМП, позволяющую клиницистам и исследователям иметь более стандар-

тизированную номенклатуру ИМП [11]. В данной классификации учитываются:

- анатомический уровень поражения (уретрит, цистит, пиелонефрит, сепсис);
- степень тяжести, соотносящаяся с риском летального исхода пациента;
- сопутствующие факторы риска (табл. 6);
- микробиологические характеристики возбудителя (микроорганизм и его чувствительность к антибиотикам).

Несмотря на то что данная модифицированная классификация в настоящий момент является лишь рабочим инструментом, включение в нее сопутствующих факторов риска позволяет более точно стратифицировать пациентов, ранее относившихся к одной разнородной группе оИМП. Это, в свою очередь, может внести ясность при выборе АМП с учетом этиологического спектра и локальной чувствительности уропатогенов к антибиотикам в регионе, что обеспечит более высокую эффективность антибактериальной терапии оИМП. В связи с этим результаты чувствительности, полученные в ходе исследования «ДАРМИС», также были проанализированы в соответствии с классификацией, предложенной EAU (см. табл. 6).

Согласно приведенной классификации штаммы включались в определенную категорию только в случае указания на наличие или отсутствие конкретного фактора в ИРК. Поскольку ИРК были составлены до описания подобной классификации, в некоторых случаях отнести штамм к той или иной категории не представлялось возможным.

Результаты определения чувствительности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и *E. coli* для каждой категории представлены в табл. 7 и 8 соответственно. Несмотря на то что количество штаммов в отдельных категориях было небольшим,

Таблица 6. Категории факторов риска инфекций мочевыводящих путей, предложенные Европейской Урологической Ассоциацией (EAU) [11]

Тип	Категория фактора риска	Примеры факторов риска
O	Отсутствие факторов риска	Во всем остальном здоровые небеременные женщины пременопаузального возраста
R	Факторы риска возникновения рецидивирующей ИМП, но без риска тяжелого исхода	Половая жизнь и использование контрацептивов Дефицит гормонов в постменопаузе Секреторный тип определенных групп крови Компенсированный сахарный диабет
E	Факторы риска вне мочеполовой системы с риском более тяжелого исхода	Недоношенность Новорожденные дети Беременность Мужской пол Сахарный диабет в стадии декомпенсации Выраженная иммуносупрессия*
N	Нефропатии с риском более тяжелого исхода	Клинические признаки почечной недостаточности* Поликистозная нефропатия Интерстициальный нефрит (в связи с приемом анальгетиков)
U	Урологические факторы с риском более тяжелого исхода, которые можно устранить в процессе лечения	Обструкция мочеточника (камень, стриктура) Временно установленный мочевого катетер Контролируемая нейрогенная дисфункция мочевого пузыря Бессимптомная бактериурия**
C	Постоянный мочевого катетер и урологические факторы с риском более тяжелого исхода, которые нельзя устранить в процессе лечения	Длительная уретральная катетеризация Неразрешенная обструкция МВП Плохо контролируемый нейрогенный мочевого пузырь

Примечание. * нет четкого определения

** обычно в сочетании с другими факторами риска (беременность, урологическое вмешательство)

в результатах отмечены основные тенденции для каждой категории.

Категория «O»

Сравнивая чувствительность штаммов категории «O» и нИМП интересно отметить, что чувствительность *E. coli* при нИМП оказалась ниже на 4,7–14,1% для аминопенициллинов, на 1,6–3,2% — для цефалоспоринов и на 5,6% — для ко-тримоксазола. В группе ИМП категории «O» не было выявлено штаммов кишечной палочки, продуцирующих БЛРС, тогда как для группы нИМП этот показатель составил 2,3%. Чувствительность *E. coli* была одинаковой в обеих группах для карбапенемов и аминогликозидов. Для фторхинолонов (ципрофлоксацина и левофлоксацина), нитрофурантоина и фосфомицина чувствительность *E. coli* была выше в группе нИМП на 2,6, 1,9 и 3,8% соответственно (табл. 9). Примечательно то, что, по сути, категория «O»

является более узкой выборкой из всей группы нИМП при указании в ИРК на отсутствие связи ИМП с половым актом и неиспользование пациенткой контрацептивов.

Категория «R»

В данную категорию входили пациентки, имеющие факторы риска для рецидивирования ИМП. По данным ИРК, они пользовались контрацептивами, либо отмечали вероятную или достоверную связь эпизода ИМП с половым актом, либо это были пациентки с наступившей менопаузой. По сравнению с категорией «O» для категории «R» характерно снижение уровня чувствительности *E. coli* ко всем аминопенициллинам (на 10,6–24,2%) и цефалоспорином (на 11,8–14,6%), в связи со значительно более высокой долей БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* (12,9%). Также отмечено резкое снижение чувствительности к фторхинолонам (на 15,0%) и ко-тримоксазолу

Таблица 7. Чувствительность штаммов *Enterobacteriaceae* (в %), выделенных от взрослых пациентов с внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг., согласно рабочей классификации EAU (критерии EUCAST 2013)

Антибиотик	Категория «О» (n=37)			Категория «R» (n=107)			Категория «E» (n=104)			Категория «N» (n=15)			Категория «U» (n=19)		
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
Аминопенициллины															
Ампициллин	70,3	–	29,7	43,9	–	56,1	33,7	–	66,3	46,7	–	53,3	26,3	–	73,7
Амоксициллин/ клавуланат (2 мг/л)	78,4	–	21,6	59,8	–	40,2	42,3	–	57,7	53,3	–	46,7	42,1	–	57,9
Ампициллин/ сульбактам (4 мг/л)	78,4	–	21,6	56,1	–	43,9	40,4	–	59,6	53,3	–	46,7	42,1	–	57,9
Пиперациллин	75,7	–	24,3	52,3	4,7	43,0	39,4	3,8	56,7	53,3	–	46,7	26,3	5,3	68,4
Пиперациллин/ тазобактам (4 мг/л)	100	–	–	86,9	5,6	7,5	83,7	3,8	12,5	73,3	13,3	13,3	100	–	–
Цефалоспорины*															
Цефотаксим	100	–	–	85,0	0,9	14,0	73,1	1,0	26,0	66,7	–	33,3	89,5	–	10,5
Цефтазидим	100	–	–	86,9	0,9	12,1	73,1	5,8	21,2	66,7	–	33,3	89,5	5,3	5,3
Цефиксим	97,3	–	2,7	79,4	–	20,6	68,3	–	31,7	66,7	–	33,3	89,5	–	10,5
Цефтибутен	100	–	–	86,0	–	14,0	77,9	–	22,1	66,7	–	33,3	94,7	–	5,3
Цефепим	100	–	–	86,0	1,9	12,1	77,9	1,0	21,2	73,3	–	26,7	89,5	–	10,5
Карбапенемы															
Имипенем	100	–	–	100	–	–	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Меропенем	100	–	–	100	–	–	100	–	–	100	–	–	100	–	–
Эртапенем	100	–	–	98,1	0,9	0,9	93,3	2,9	3,8	100	–	–	94,7	5,3	–
Аминогликозиды															
Амикацин	100	–	–	96,3	2,8	0,9	88,5	8,7	2,9	93,3	6,7	–	100	–	–
Гентамицин	89,2	–	10,8	88,8	–	11,2	76,0	1,0	23,1	80,0	–	20,0	78,9	–	21,1
Хинолоны и фторхинолоны															
Ципрофлоксацин	86,5	–	13,5	72,0	–	28,0	61,5	1,0	37,5	80,0	–	20,0	68,4	–	31,6
Левифлоксацин	86,5	–	13,5	72,0	0,9	27,1	62,5	–	37,5	80,0	–	20,0	68,4	–	31,6
Другие															
Ко-тримоксазол	83,8	2,7	13,5	65,4	–	34,6	72,1	1,9	26,0	73,3	–	26,7	47,4	–	52,6
Нитрофурантоин	97,3	–	2,7	90,7	–	9,3	78,8	–	21,2	86,7	–	13,3	94,7	–	5,3
Фосфомицин	94,6	–	5,4	90,7	–	9,3	90,4	–	9,6	93,3	–	6,7	100	–	–
Частота продукции БЛРС, %															
		–			14,0			26,9			33,3			5,3	

(на 22,4%). По сравнению с категорией «О» более активными оказались гентамицин и фосфомицин (на 1,5 и 1,8% соответственно). Чуть меньшую активность продемонстрировали нитрофурантоин (на 2,4%), амикацин (на 3,5%) и эртапенем (на 1,2% за счет умереннорезистентных штаммов *E. coli*). Чувствительность *E. coli* к меропенему и имипенему, как и для категории «О», составила 100%.

Категория «E»

В данную категорию включались штаммы, полученные от пациентов мужского пола, а также пациенток с документированным в ИРК сахарным диабетом (по данным ИРК невозможно было оценить его декомпенсированность). Из общих тенденций этой группы следует отметить дальнейшее снижение чувствительности *E. coli* к аминопенициллинам, цефалоспорином и фторхинолонам по сравнению со штаммами категории «R». Уровень БЛРС-продуцирующих *E. coli* здесь составил 16,7%.

Таблица 9. Сравнение данных по чувствительности штаммов *E. coli*, выделенных у взрослых пациентов с неосложненными ИМП и ИМП категории «О» в России в 2010–2011 гг.

Антибиотик	Чувствительность, % (критерии EUCAST 2013)	
	неосложненные ИМП (n=129)	ИМП категории «О» (n=33)
Аминопенициллины		
Ампициллин	62,0	70,3
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	64,3	78,4
Ампициллин/сульбактам (4 мг/л)	68,2	78,4
Пиперациллин	63,5	75,7
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)	95,3	100
Цефалоспорины*		
Цефотаксим	97,6	100
Цефтазидим	96,8	100
Цефиксим	94,5	97,3
Цефтибутен	98,4	100
Цефепим	96,8	100
Карбапенемы		
Имипенем	100	100
Меропенем	100	100
Эртапенем	100	100
Аминогликозиды		
Амикацин	100	100
Гентамицин	89,1	89,2
Хинолоны и фторхинолоны		
Ципрофлоксацин	89,1	86,5
Левифлоксацин	89,1	86,5
Другие		
Ко-тримоксазол	78,2	83,8
Нитрофурантоин	99,2	97,3
Фосфомицин	98,4	94,6
Частота продукции БЛРС,%	2,3	–

Обсуждение

Лечение внебольничных оИМП имеет ряд существенных особенностей. Как уже было отмечено выше, при оИМП 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). Одной из причин, определяющих низкую эффективность антибиотикотерапии, является высокая частота формирования микробных биоплёнок на тканевом детрите, слущенных клетках уроэпителия и инородных телах. Поэтому основны-

ми принципами терапии оИМП является не только назначение АМП, но и устранение причины развития настоящего эпизода ИМП (удаление камня, дренажей, катетеров и других инфицированных инородных тел, восстановление нормальной уродинамики).

В настоящее время *Американская Урологическая Ассоциация* (American Urological Association – AUA) рекомендаций по лечению ИМП не опубликовала; рекомендации *Американской инициативной группы по инфекционным болезням* (IDSA) предложены только для лечения неосложненных и катетер-ассоциированных ИМП. В связи с этим для определения длительности курса терапии и грамот-

Таблица 10. Рекомендации Европейской Урологической Ассоциации (EAU) по выбору препаратов для лечения оИМП, 2013 [1]

<p>Препараты для стартовой эмпирической терапии осложненных ИМП</p> <p>Фторхинолоны Ингибиторозащищенные аминопенициллины Цефалоспорины II–III поколения Аминогликозиды</p>
<p>Препараты при неэффективности стартовой терапии в течение 1–3 дней или для терапии тяжелых форм осложненных ИМП</p> <p>Фторхинолоны (если не использовались при стартовой терапии) Ингибиторозащищенные уреидопенициллины (пиперациллин/тазобактам) Цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью Карбапенемы Флуконазол или амфотерицин В (при выявлении <i>Candida</i>) Комбинированная терапия: аминогликозиды + фторхинолоны аминогликозиды + ингибиторозащищенные пенициллины</p>
<p>Не рекомендованы в качестве эмпирической терапии оИМП</p> <p>Аминопенициллины (амоксциллин, ампициллин) Триметоприм/сульфаметоксазол (только при известной чувствительности возбудителя) Фосфомицин</p>

ного подбора АМП при оИМП большинство специалистов опираются на рекомендации Европейской Урологической Ассоциации (EAU) с учетом изучения данных локальной антибиотикорезистентности возбудителей (табл. 10).

Указанные в рекомендациях EAU фторхинолоны уже длительное время используются в качестве препаратов выбора для лечения ИМП. Высокая биодоступность и сравнительно большой период полувыведения, способность создавать высокие концентрации в моче и тканях урогенитального тракта, а также высокая клиническая эффективность обусловили их широкое применение в эмпирической терапии как осложненных, так и неосложненных ИМП. В итоге, частое и иногда не совсем оправданное использование фторхинолонов отразилось на картине антибиотикорезистентности во многих странах мира. В частности, уровень резистентности уропатогенной *E.coli* к ципрофлоксацину в Германии за 11 лет увеличился более чем в три раза, составив в 2005 году 15,1% [12]. *In vitro* чувствительность *E. coli*, выделенной от пациентов с внебольничными ИМП в США в 2009–2011 гг, составила для ципрофлоксацина и левофлоксацина — 67,6 и 67,9% соответственно [13]. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона в настоящее время чувствительность *E. coli* к фторхинолонам едва превышает 50% [14].

Полученные в ходе исследования «ДАРМИС» результаты указывают на подобные тенденции и в нашей стране (72,3 и 71,9% чувствительных к фторхинолонам штаммов при оИМП

и фоИМП соответственно). Для всех штаммов *Enterobacteriaceae* чувствительность к ципрофлоксацину и левофлоксацину составила 68,0 и 68,4% соответственно. Значительно снизившаяся активность фторхинолонов в отношении *E.coli* за последние 10 лет [15–17] заставляет задуматься о целесообразности использования этого класса антибиотиков в качестве препаратов первой линии для лечения оИМП. Стоит отметить наличие публикаций сравнительного анализа эффективности левофлоксацина и дорипенема при пиелонефрите, в которых было показано, что даже при 13% уровне резистентности к фторхинолонам левофлоксацин был более эффективен, чем дорипенем, к которому не определялось резистентных штаммов [18]. Сохранение клинической и антимикробной активности фторхинолонов в случаях инфекции, вызванной *in vitro* устойчивым штаммом, может быть объяснено тем, что концентрации этих препаратов в моче и ткани почек в десятки и сотни раз превышают концентрации в сыворотке крови, тогда как критерии интерпретации чувствительности к ним разрабатываются на основании сывороточных концентраций [19].

Полученные результаты определения чувствительности уропатогенов к ингибиторозащищенным аминопенициллинам свидетельствуют о том, что многие антибиотики этой группы, по всей видимости, тоже утратили значение в качестве препаратов выбора для лечения оИМП. Одинаково низкий уровень чувствительности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и отдельно *E. coli* к амоксицил-

лину/клавуланату (50,7 и 53,8% соответственно), ампициллину/сульбактаму (48,4 и 53,2% соответственно) не позволяет рекомендовать эти препараты для стартовой эмпирической терапии оИМП. При этом достаточно высокую активность продемонстрировал пиперациллин/тазобактам (91,3% для *E. coli* и 85,8% для всех штаммов *Enterobacteriaceae*). Подобная ситуация наблюдается и в других странах: в США (чувствительность *E. coli* к ампициллину/сульбактаму — 51,5%, к пиперациллину/тазобактаму — 95,9% [13]), в странах Азиатско-Тихоокеанского региона (чувствительность *E. coli* к ампициллину/сульбактаму — 33% [20]), в Японии (чувствительность *E. coli* к ампициллину/сульбактаму, амоксициллину/клавуланату оказалась около 70%, при том, что к пиперациллину/тазобактаму резистентных штаммов выявлено не было [21]). В Германии, по данным ретроспективного исследования, чувствительность *E. coli* к пиперациллину/тазобактаму не превышала уровня 1,9% [12]. С учетом этого, можно сделать вывод, что группа ингибиторозащищенных аминопенициллинов в настоящий момент утратила позиции препаратов выбора для эмпирического лечения оИМП в России, оставив свое место ингибиторозащищенному уреидопенициллину (пиперациллин/тазобактам).

Антибиотики цефалоспоринового ряда продемонстрировали сравнительно высокую активность в отношении *E. coli* (81,5–89,0% чувствительных штаммов), но при использовании их в качестве стартовой эмпирической терапии оИМП следует отдавать предпочтение цефалоспорином III и IV поколений. В частности, из всех протестированных цефалоспоринов наиболее эффективными оказались цефтибутен и цефепим. Необходимо принимать во внимание возможный риск неэффективности препаратов этого класса в связи с широким распространением внебольничных БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* (СТХ-М типа) в настоящее время как в России, так и за рубежом [22, 23]. Исследования, описывающие у *E. coli* связь продукции БЛРС и резистентности к фторхинолонам [24], в свою очередь, подтверждают необходимость разумного применения цефалоспоринов при лечении оИМП.

Рекомендованные ЕАУ в качестве препаратов выбора аминогликозиды тоже могут быть использованы для начальной терапии внебольничных оИМП в нашей стране (чувствительность *E. coli* к амикацину и гентамицину составила 88,4 и 97,7% соответственно). Однако широкое использование АМП данной группы всегда было ограничено ввиду их нефротоксичности и ототоксичности. Поскольку аминогликозиды проникают в микробные биоплен-

ки хуже, чем описанные выше фторхинолоны, то для повышения активности возможно их применение в составе комбинированной терапии.

Карбапенемы рекомендованы к применению при неэффективности стартовой эмпирической терапии оИМП, либо в качестве препаратов выбора для лечения тяжелых форм оИМП. Действительно, высокие показатели чувствительности к эртапенему (98,2%), отсутствие резистентных к меропенему и имипенему штаммов выделяют этот класс антибиотиков среди прочих. Неслучайно в странах с высокой резистентностью уропатогенов к фторхинолонам, ингибиторозащищенным пенициллинам и высоким уровнем БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* карбапенемы являются, по сути, единственной возможностью эрадикации полирезистентных возбудителей. Уже имеются публикации с рекомендациями использования карбапенемов в качестве препаратов первой линии при эмпирической терапии оИМП [20]. Хотя есть публикации, в которых, напротив, акцентируется, что даже при терапии уросепсиса в регионах с высоким уровнем БЛРС-продуцирующих энтеробактерий применение карбапенемов должно быть строго ограниченным для сохранения устойчивости к этому классу препаратов на максимально низком уровне [25]. Еще больше обостряет ситуацию появление и быстрая диссеминация в мире карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий [26, 27]. Резюмируя, можно сказать, что, безусловно, стартовая терапия тяжелых форм этих инфекций в большинстве случаев начинается в стационаре и до получения обязательного при этих формах ИМП результатов микробиологического исследования мочи предпочтение следует отдавать карбапенемам. Однако при этом не должно появляться ощущение, что лечение всех оИМП необходимо начинать эмпирически именно с этой группы препаратов.

Согласно рекомендациям препаратом выбора при лечении оИМП, вызванных *Candida*, остается флуконазол, при этом полученные нами результаты свидетельствуют о низкой распространенности данного микроорганизма в структуре возбудителей оИМП в России.

Также в указанных рекомендациях отмечено, что аминопенициллины (амоксициллин, ампициллин) и триметоприм/сульфаметоксазол не рекомендованы для использования в качестве стартовой эмпирической терапии оИМП ввиду высокого уровня резистентности к этим препаратам, что подтверждается данными по России. Назначение ко-тримоксазола оправдано только в случаях чувствительности к нему выделенного возбудителя.

Нитрофурантоин и фосфомицин обладают ограниченной клинической эффективностью при оИМП, и EUCAST-критерии чувствительности к ним предложены только для неосложненных ИМП, поэтому, несмотря на низкие показатели

резистентности, применение этих препаратов возможно в качестве альтернативной терапии осложненных инфекций нижних отделов мочевых путей при выделении возбудителя.

Литература

1. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B. Guidelines on urological infections. Uroweb 2013. (http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/Total_file_2013_large_guidelines_prints.pdf).
2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.0, 2013. (<http://www.eucast.org>).
3. CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement*. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
4. Методические указания МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».
5. 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>).
6. Nicolle L.E. A practical guide to the management of complicated urinary tract infections. *Drugs* 1997; 53(4):583-92.
7. Rubin R.H., Shapiro E.D., Andriole V.T., Davis R.J., Stamm W.E. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis* 1992; 15(1):216-27.
8. Rubin R.H., Shapiro E.D., Andriole V.T. et al. with modifications by a European Working Party (Norrby S.R.). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. Taufkirchen, Germany. *The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1993; 294-310.
9. Krieger J.N., Ross S.O., Simonsen J.M. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993; 149:1046-8.
10. Stamm W. Urinary tract infections in young men. In: Bergan T. *Urinary tract infections*. Karger: Basel; 1997. p. 46-7.
11. Naber K.G., Schaeffer A.J., Heyns C.F., Matsumoto T., Shoskes D.A., Bjerklund Johansen T.E., editors. *Urogenital infections*. European Association of Urology-International Consultation on Urological Diseases, 1st ed. Arnhem, The Netherlands, 2010.
12. Wagenlehner F.M., Niemetz A.H., Weidner W., Naber K.G. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalised patients with urinary tract infections: 1994-2005. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (Suppl 1):37-43.
13. Bouchillon S.K., Badal R.E., Hoban D.J., Hawser S.P. Antimicrobial susceptibility of inpatient urinary tract isolates of Gram-negative bacilli in the United States: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program: 2009-2011. *Clin Ther* 2013; 35(6):872-7.
14. Lu P.L., Liu Y.C., Toh H.S., Lee Y.L., Liu Y.M., Ho C.M., Huang C.C., Liu C.E., Ko W.C., Wang J.H., Tang H.J., Yu K.W., Chen Y.S., Chuang Y.C., Xu Y., Ni Y., Chen Y.H., Hsueh P.R.. 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 1):37-43.
15. 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.
16. 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.
17. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14(4):280-302.
18. Naber K.G., 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 Sep; 53(9):3782-92.
19. Miller L.G., Mehrotra R., Tang A.W. Does in vitro fluoroquinolone resistance predict clinical failure in urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents.* 2007 May; 29 (5): 605-7.
20. Hsueh P.R., Hoban D.J., Carmeli Y., Chen S.Y., Desikan S., Alejandria M., Ko W.C., Binh T.Q. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *J Infect.* 2011; 63(2):114-23.
21. Ishikawa K., Matsumoto T., Yasuda M., Uehara S., Muratani T., Yagisawa M., Sato J., Niki Y., Totsuka K.,

- Sunakawa K., Hanaki H., Hattori R., Terada M., Kozuki T., Maruo A., Morita K., Ogasawara K., Takahashi Y., Matsuda K., Hirose T., Miyao N., Hayashi T., Takeyama K., Kiyota H., Tomita M., Yusu H., Koide H., Kimura S., Yanaoka M., Sato H., Ito T., Deguchi T., Fujimoto Y., Komeda H., Asano Y., Takahashi Y., Ishihara S., Arakawa S., Nakano Y., Tanaka K., Fujisawa M., Matsui T., Fujii A., Yamamoto S., Nojima M., Higuchi Y., Ueda Y., Kanamaru S., Monden K., Tsushima T., Seno Y., Tsugawa M., Takenaka T., Hamasuna R., Fujimoto N., Sho T., Takahashi K., Inatomi H., Takahashi N., Ikei Y., Hayami H., Yamane T., Nakagawa M., Kariya S., Arima T. The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother.* 2011; 17(1):126-38.
22. Livermore D.M., Woodford N. The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol.* 2006; 14(9):413-20.
23. Ena J., Arjona F., Martinez-Peinado C., et al. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology* 2006; 68(6):1169-74.
24. Karlowsky J.A., Hoban D.J., Decorby M.R., Laing N.M., Zhanel G.G. Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multi-drug resistant: results from the North American Urinary Tract Collaborative Alliance-Quinolone Resistance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(6):2251-4.
25. Wagenlehner F.M., Pilatz A., Weidner W. Urosepsis — from the view of the urologist. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38S:51-57.
26. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Updated risk assessment on the spread of New Delhi metallo-beta-lactamase and its variants within Europe. ECDC Web site. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_TER_Risk-assessment-NDM.pdf.
27. Wagenlehner F.M., Bartoletti R., Cek M., Grabe M., Kahlmeter G., Pickard R., Bjerklund-Johansen T.E. Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community. *Eur Urol* 2013; 63(3):358-60.