

На правах рукописи

ШЕВЕЛЕВ Алексей Николаевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

| |
|---|
| Член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор СТРАЧУНСКИЙ Леонид Соломонович |
|---|

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор УШКАЛОВА Елена Андреевна
Доктор медицинских наук, профессор АВДЕЕВА Татьяна Григорьевна

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится “09” сентября 2005 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 при ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан “ ____ » _____ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Яйленко А. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных бактериальных инфекций у детей. Они развиваются у 1-5% детей и нередко протекают бессимптомно (S. Hellerstein, 1995; М.С. Игнатова, 2001). Прогноз во многом зависит от адекватной и своевременно начатой антимикробной терапии, которая необходима для профилактики прогрессирующего поражения почек и системных осложнений (Ransley P.G., 1981; Hoberman A., e.a., 1999). Выбор антибиотика проводится в основном эмпирически, до получения результатов бактериологического исследования мочи, и основан на локальных данных по чувствительности уропатогенов к антибиотикам.

Для обеспечения адекватной терапии необходимы современные знания о структуре возбудителей ИМП у детей и их чувствительность к антибиотикам.

Имеющиеся данные по структуре и резистентности уропатогенов в России носят противоречивый характер, а качество их часто вызывает сомнение. В связи с этим возникла необходимость в проведении многоцентрового исследования для получения современных данных.

Цель исследования

Разработать рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии внебольничных ИМП у детей на основании данных по чувствительности возбудителей и фармакоэпидемиологии антимикробных препаратов.

Задачи исследования.

1. Определить структуру возбудителей внебольничных ИМП у детей в России.

2. Изучить резистентность основных возбудителей внебольничных ИМП у детей к антимикробным препаратам.
3. Выделить наиболее активные антибактериальные препараты в отношении основных возбудителей внебольничных ИМП у детей.
4. Изучить механизмы резистентности (продукцию бета-лактамаз расширенного спектра действия и аминогликозидомодифицирующих ферментов) возбудителей внебольничных ИМП у детей к антимикробным препаратам.
5. Провести анализ распространенности различных фенотипов множественной резистентности основных возбудителей ИМП и определить наиболее активные препараты в отношении полирезистентных штаммов.
6. Исследовать структуру назначений антимикробных препаратов детям с внебольничными ИМП.

Научная новизна исследования

Впервые:

- В ходе многоцентрового проспективного клинико-микробиологического исследования изучены структура возбудителей внебольничных ИМП у детей и их резистентность к антимикробным препаратам.
- Исследованы механизмы резистентности (продукция бета-лактамаз расширенного спектра действия и аминогликозидомодифицирующих ферментов) возбудителей внебольничных ИМП у детей к антимикробным препаратам.
- С помощью фармакоэпидемиологического исследования выявлены типичные ошибки при терапии внебольничных ИМП у детей.

Практическая ценность работы

1. Результаты изучения структуры возбудителей внебольничных ИМП у детей позволили разработать рекомендации по мониторингу за антибиотикорезистентностью возбудителей ИМП в России.
2. На основании изучения резистентности основных возбудителей определены наиболее активные антимикробные препараты для терапии внебольничных ИМП у детей в России.
3. Выявлены основные ошибки врачей при выборе антимикробной терапии внебольничных ИМП у детей и разработаны предложения по оптимизации эмпирической терапии ИМП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В России отмечается высокий уровень резистентности основного возбудителя внебольничных ИМП у детей (*Escherichia coli*) к ампициллину и ко-тримоксазолу.
2. Наиболее активными антибиотиками в отношении уропатогенных штаммов *E.coli* являются цефалоспорины II-IV поколения, карбапенемы, аминогликозиды, амоксициллин/клавуланат, нитрофурантоин и фосфомицин.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования апробированы и внедрены в работу следующих ЛПУ: кафедра педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ, г. Москва; Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва; кафедра педиатрии 2 Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии, г. Санкт-Петербург; детская областная клиническая больница, г. Смоленск; кафедра педиатрии Оренбургской государственной медицинской академии, г. Оренбург; детский медицинский центр, г. Казань; областная детская клиническая больница, г. Иркутск; областная дет-

ская клиническая больница, г. Нижний Новгород.

Практические рекомендации, разработанные в ходе выполнения диссертационной работы, использованы при подготовке одобренного Минздравом РФ пособия для врачей “Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей”, разработанные в Научно-методическом центре Минздрава РФ по мониторингу антибиотикорезистентности, НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии и кафедрой педиатрии Российской медицинской академии постдипломного образования для педиатров, детских урологов, клинических фармакологов, а также утвержденного Департаментом здравоохранения по Смоленской области пособия для врачей «Внебольничные инфекции мочевыводящих путей у детей и подростков (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение)», разработанного в Смоленской государственной медицинской академии для врачей-педиатров, детских нефрологов, урологов, клинических ординаторов, интернов и студентов.

Основные положения работы введены в лекционный курс, семинарские и практические занятия на кафедре клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии, а также широко используются при проведении циклов последипломного образования в НИИ антимикробной химиотерапии.

Апробация работы

Результаты работы доложены на научно-практической конференции педиатров России “Фармакотерапия инфекционных болезней у детей” (Москва, 2001 г.), 29-й и 30-й конференциях молодых ученых (Смоленск, 2001-02 гг.), совместном заседании кафедр клинической фармакологии, госпитальной педиатрии, общей хирургии, микробиологии Смоленской государственной медицинской академии (2005 г.), а также представлены в виде стендо-

вых докладов на IV Европейском конгрессе по химиотерапии и инфекциям (Париж, 2002 г.) и 42-й междисциплинарной конференции по антимикробным препаратам и химиотерапии (Сан-Диего, 2002 г.),

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 2 - в зарубежной печати, 3 - в центральной печати и 3 - в местной печати.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста. Составляет из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 184 источник, в том числе 26 отечественных и 158 иностранных. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 23 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для достижения намеченной цели было проведено многоцентровое проспективное, эпидемиологическое исследование, в которое включали детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет с клиническими проявлениями внебольничной инфекции верхних или нижних отделов мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит) и при условии выделения из мочи возбудителя в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Материалом для исследования являлись анамнестические сведения, жалобы пациентов, клинические данные, полученные из амбулаторных карт и историй болезни, а также образцы мочи для бактериологического исследования.

Клиническая часть настоящей работы выполнена в 8 исследовательских центрах городов Центрального (Москва, Смоленск), Северо-Западного (Санкт-Петербург), Приволжского (Казань, Нижний Новгород, Оренбург) и Сибирского (Иркутск) федеральных округов.

Микробиологические методы. Была определена чувствительность внебольничных возбудителей ИМП к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму, цефотаксиму, цефтриаксону, цефоперазону, цефтазидиму, цефтибутену, цефепиму, меропенему, гентамицину, нетилмицину, амикацину, ко-тримоксазолу, нитрофурантоину, налидиксовой кислоте, ципрофлоксацину, нитроксолину, фосфомицину. Исследование чувствительности проводилось количественным методом путем определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков для каждого микроорганизма. Для определения МПК антибиотиков применялся метод разведения в агаре. Для тестирования использовали агар Мюллер-Хинтон (BBL, США) в соответствии с методикой NCCLS, 2002 г. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями и критериями NCCLS, 2002. Интерпретацию чувствительности к нитроксолину выполняли согласно

критериям CA-SFM (Комитет по антибиотикам французского общества микробиологов), 2003 г. Контроль качества определения чувствительности проводился параллельно с тестированием исследуемых возбудителей с помощью контрольных штаммов ATCC, рекомендованных NCCLS: *E.coli* ATCC 25922, *E.coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Расчет уровня антибиотикорезистентности проводился с помощью программы M-Lab (НИИАХ). Все полученные в ходе исследования данные вносились в базу данных, созданную в СУБД Access 2000, методом двойного ввода с последующей верификацией введенной информации.

Изучение механизмов резистентности. Определение бета-лактамаз расширенного спектра действия у штаммов *E.coli* и *Klebsiella pneumoniae* проводили методом “двойных дисков”, аминогликозидомодифицирующих ферментов у штаммов *E.coli* – фенотипическим методом.

Анализ фармакотерапии внебольничных ИМП. Для изучения особенностей назначения педиатрами и детскими урологами антибактериальных препаратов для терапии внебольничных ИМП у детей в исследовании фиксировали данные о предшествующей антибактериальной терапии. Указывали международное непатентованное и торговое названия препаратов, кратность их применения и длительность лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего было обследовано 607 детей, среди которых 430 (70,8%) составили девочки и 177 (28,2%) – мальчики.

В исследование были включены 14,6% детей в возрасте от 1 месяца до 1 года, 9,6% детей - от 1 года до 3 лет, 25,9% детей - от 3 до 7 лет, 32,9% детей - от 7 до 12 лет и 17,0% детей – от 12 до 18 лет.

Основным диагнозом у детей с внебольничными ИМП являлся хронический пиелонефрит (53,0%). Второе место по частоте занимала "инфекция мочевой системы" (18,7%), третье – острый пиелонефрит (13,0%). По поводу других диагнозов (острый цистит, хронический цистит и др.) было обследовано 15,3% детей.

Частота неосложненных и осложненных форм ИМП у обследованных детей составила 48,4% и 51,6% соответственно. Наиболее частыми осложняющими факторами являлись пузырно-мочеточниковый рефлюкс (13,3%), другие аномалии развития (12,5%), а также нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (10,4%) и гидронефроз (6,9%).

Результаты исследования показали, что ИМП у детей в подавляющем большинстве случаев вызывается одним видом микроорганизма.

Основными возбудителями внебольничных ИМП у детей в России (рис. 1) являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (81,3%), главным образом *E.coli*, которая обнаруживалась в 53,1% случаев, с колебаниями от 41,3% до 83,4% в различных клинических центрах. Другие уропатогены выделялись значительно реже. Так, *Proteus* spp. был обнаружен у 8,5%, *Enterococcus* spp. - у 8,5%, *K.pneumoniae* – у 8,1%, *Enterobacter* spp. – у 5,7%, *P.aeruginosa* – у 5,4%, *Staphylococcus* spp. – у 3,7% детей.

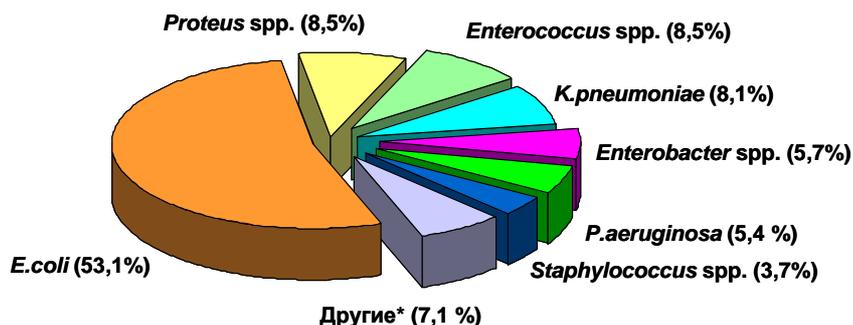


Рис. 1. Структура возбудителей внебольничных ИМП у детей в России.

У 7,1% больных выявлялись микроорганизмы, которые редко встречаются в клинической практике: *Morganella morganii* – 2,1%, *Klebsiella oxytoca* – 1,7%, *Citrobacter freundii* – 1,1%, *Serratia marcescens* – 0,8%, *Acinetobacter Iwoffii* – 0,3%, *Acinetobacter baumannii* – 0,3%, *Citrobacter diversus* – 0,2%, *Streptococcus pyogenes* – 0,2%, *Flavobacterium spp.* – 0,2%, *Candida krusei* – 0,2%.

Структура уропатогенов отличалась в различных регионах России. Более высокая частота выделения *K.pneumoniae* выявлена в Санкт-Петербурге (12,3%); *Enterococcus spp.* - в Иркутске и Казани (соответственно 22,9% и 13,7%). Этот факт указывает на необходимость проведения регулярного регионального микробиологического мониторинга.

Полученные результаты о структуре возбудителей ИМП у детей вполне согласуются с литературными данными (С. Сабан е.а., 1996) и имеют важное практическое значение.

В рамках данного исследования после выделения и идентификации возбудителя проводилось исследование их чувствительности к антимикробным препаратам (табл. 1).

Таблица 1

Резистентность к антибиотикам основных возбудителей внебольничных ИМП у детей в России, 2000-2001 гг.

| Антибиотик | <i>E.coli</i> , n=330 | <i>K.pneumoniae</i> , n=51 | <i>Proteus spp.</i> , n=50 | <i>Enterococcus</i> spp., n=50 | <i>P.aeruginosa</i> , n=34 | <i>Enterobacter</i> spp., n=33 | <i>Staphylococcus</i> spp., n=22 |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--|
| Ампициллин | 51,5 | 98,0 | 74,0 | НТ* | НТ | 93,9 | НТ |
| Амоксициллин/ клавуланат | 3,9 | 11,8 | 2,0 | НТ | НТ | 90,9 | 0 |
| Цефуроксим | 3,9 | 23,5 | 44,0 | НТ | НТ | 48,5 | 9,1 |
| Цефотаксим | 2,1 | 19,6 | 6,0 | НТ | НТ | 33,3 | 9,1 |
| Цефтриаксон | 2,4 | 19,6 | 8,0 | НТ | НТ | 30,3 | 9,1 |
| Цефтазидим | 0 | 5,9 | 0 | НТ | 5,9 | 27,3 | НТ |
| Цефоперазон | 3,9 | 21,6 | 8,0 | НТ | 29,4 | 39,4 | НТ |
| Цефтибутен | 0 | 0 | 0 | НТ | НТ | 24,2 | НТ |
| Цефепим | 0,9 | 5,9 | 0 | НТ | 8,8 | 12,1 | 9,1 |
| Имипенем | 0 | 0 | 0 | НТ | 8,8 | 0 | 0 |
| Гентамицин | 9,7 | 31,4 | 16,0 | 38,0 | 35,3 | 48,5 | 36,4 |
| Нетилмицин | 5,4 | 27,5 | 10,0 | НТ | 38,2 | 45,5 | 0 |
| Амикацин | 0 | 11,8 | 2,0 | НТ | 5,9 | 9,1 | 9,1 |
| Налидиксовая ки- слота | 7,0 | 9,8 | 2,0 | НТ | НТ | 18,2 | НТ |
| Ципрофлоксацин | 2,7 | 0 | 0 | 14 | 20,6 | 0 | 4,5 |
| Нитрофурантоин | 2,1 | 27,5 | 38,0 | 0 | НТ | 42,4 | 0 |
| Фосфомицин | 0 | 0 | 6,0 | 0 | НТ | 6,1 | 0 |
| Ко-тримоксазол | 35,5 | 29,4 | 44,0 | НТ | НТ | 51,5 | 9,1 |

НТ* – не тестировались.

Аминопенициллины

Выявлен высокий уровень резистентности (51,5%) *E.coli* к ампициллину. Эти данные полностью применимы к амоксициллину, который относится к этой же группе и не имеет микробиологических преимуществ по сравнению с ампициллином в отношении уропатогенов, так как оба антибиотика разрушаются β -лактамазами грамотрицательных бактерий.

Исходя из полученных данных, ампициллин и амоксициллин не могут в настоящее время рассматриваться как препараты выбора для эмпирической терапии внебольничных ИМП у детей. Их применение возможно только при условии чувствительности к ним уропатогена, выделенного у ребенка. Аминопенициллины также не должны использоваться для лечения ИМП, вызванных *K.pneumoniae* и *Enterobacter* spp., поскольку эти микроорганизмы обладают природной резистентностью к ним.

Амоксициллин/клавуланат

Основным механизмом развития резистентности *E.coli*, *K.pneumoniae* и ряда других представителей *Enterobacteriaceae* к β -лактамным антибиотикам является продукция β -лактамаз. Большинство β -лактамаз подавляется ингибиторами, из которых наиболее известным является клавуланат (клавулановая кислота).

Комбинация амоксициллина с клавуланатом позволяет не только восстановить природную активность пенициллинов против грамотрицательных бактерий и пенициллинорезистентных стафилококков, но и расширить спектр активности аминопенициллинов за счет грамотрицательных бактерий с природной устойчивостью к ним. Так, например, резистентность *E.coli* и *K.pneumoniae* к ампициллину и амоксициллину составляет 51,5% и 100% соответственно, а к амоксициллину/клавуланату – 3,9% и 11,8%. Необходимо также отметить, что в отношении *K.pneumoniae* и *Proteus* spp. амоксициллин/клавуланат был более активен (резистентность 11,8% и 2,0% соответст-

венно), чем цефуроксим (23,5% vs 44,0%), цефотаксим (19,6% vs 6,0), цефтриаксон (19,6% vs 6,0) и цефоперазон (21,6% vs 8,0).

Цефалоспорины

Цефалоспорины II-IV поколения обладают высокой активностью в отношении *E.coli*. Резистентность не превышала 3,9%, причем не было выявлено резистентных штаммов к цефтазидиму и цефтибутену, а к цефепиму она составляла 0,9%. Цефтазидим, цефтибутен и цефепим были самыми активными среди цефалоспоринов в отношении *K.pneumoniae* и *Proteus spp.* (резистентность 5,9% vs 0%; 0% vs 0%; 0,9% vs 0% соответственно). Наиболее высокой активностью против *Enterobacter spp.* обладал цефепим с уровнем резистентности 12,1%, что в 2-3 раза ниже, чем к другим цефалоспорином. В отношении *P.aeruginosa* наиболее активными цефалоспорином были цефтазидим и цефепим (резистентность 5,9% и 8,8% соответственно).

Из пероральных препаратов наиболее высокая активность отмечалась у цефтибутена, превосходящая некоторые парентеральные цефалоспорины в отношении ряда грамотрицательных возбудителей (резистентных штаммов *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus spp.* не выявлено).

Карбапенемы

Среди всех возбудителей внебольничных ИМП, кроме *P.aeruginosa* (резистентность в 5,9% случаев), устойчивых к имипенему штаммов не выявлено. Важно отметить, что имипенем действует на *E.coli* и *Klebsiella spp.*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра действия, из чего вытекает целесообразность его применения при тяжелых формах ИМП, вызванных полирезистентными микроорганизмами, а также при неэффективности других антимикробных препаратов.

Аминогликозиды

Высокая активность в отношении грамотрицательных бактерий (менее 10% резистентных *E.coli* к гентамицину и нетилмицину, отсутствие резистентных штаммов *E.coli* к амикацину), быстрое бактерицидное действие и

отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамами делает привлекательным их применение при внебольничных ИМП у детей. Однако ототоксичность, нефротоксичность и наличие только парентеральных лекарственных форм диктует необходимость их применения для эмпирической терапии внебольничных ИМП у детей исключительно в условиях стационара. Наиболее безопасным среди современных аминогликозидов считается нетилмицин.

Высокий уровень резистентности к гентамицину и нетилмицину (более 25%) у *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* и *Enterobacter* spp. ограничивает использование этих препаратов в качестве эмпирической терапии ИМП у детей, вызванных указанными возбудителями. Амикацин в подобных случаях является препаратом выбора, поскольку частота резистентности к нему этих микроорганизмов составляет 5,9-11,8%.

Хинолоны

Налидиксовая кислота (нефторированный хинолон) обладает сравнительно высокой активностью в отношении *E.coli*, *K.pneumoniae* и *Proteus* spp. (резистентность 7,0%, 9,8% и 2,0%, соответственно). В то же время, частота резистентности к ней *E.coli* в два раза выше, чем к амоксициллину/клавуланату или цефалоспорином.

Ограниченное клиническое применение налидиксовой кислоты и других нефторированных хинолонов для терапии внебольничных ИМП обусловлено узким спектром активности, особенностями фармакокинетики (не создают терапевтических концентраций в крови и паренхиме почек), большой кратностью приёма и быстрым развитием перекрестной резистентности к фторхинолонам.

Фторхинолоны

К ципрофлоксацину были резистентны 2,7% штаммов *E.coli*, 4,5% - *Staphylococcus* spp., 14% - *Enterococcus* spp. Среди других *Enterobacteriaceae* резистентных к ципрофлоксацину штаммов выявлено не было. Наиболее высокий уровень резистентности выявлен у *P.aeruginosa* - 20,6%.

Назначение фторхинолонов детям до 18 лет противопоказано. Использование данной группы препаратов допускается при осложненных пиелонефритах, вызванных *P.aeruginosa* или полирезистентными грамотрицательными возбудителями, когда неэффективны другие антибиотики.

Ко-тримоксазол

Ко-тримоксазол, все еще широко рекомендуемый при ИМП, обладает в настоящее время низкой активностью в отношении всех протестированных возбудителей: резистентность *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *E.coli*, *K.pneumoniae* составила 51,5%, 44,0%, 35,5%, 29,4%, соответственно. Единственным исключением были стафилококки, резистентность которых составила всего 9,1%.

Фосфомицин

Все основные возбудители ИМП (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) были чувствительны к фосфомицину. Незначительное число резистентных штаммов (6,0-6,1%) отмечено только среди *Proteus* spp. и *Enterobacter* spp.

Нитрофурантоин

Нитрофурантоин обладает высокой активностью в отношении *E.coli* (резистентность - 2,1%). Однако данный препарат значительно менее активен в отношении других грамотрицательных бактерий: резистентность *K.pneumoniae* составляет 27,5%, *Proteus* spp. – 38%, *Enterobacter* spp. – 42,4%.

Механизмы резистентности *E.coli* и *K.pneumoniae* к β -лактамам и аминогликозидам

В ходе исследования у 4,8% (16/330) штаммов *E.coli* с пониженной чувствительностью ($\text{МПК} \geq 1$) к одному из цефалоспоринов III были выявлены 2,4% (8/330) штаммов *E.coli*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), обуславливающие соответствующий уровень ре-

зистентности *E.coli* к пенициллинам и цефалоспорином II-IV поколения.

Также необходимо отметить, что продукция БЛРС была выявлена у 31,4% (16/51) штаммов *K.pneumoniae*, причем большинство БЛРС-продуцирующих штаммов были выделены в Санкт-Петербурге - 8/10 (80%) и Москве - 4/15 (26%).

Неодинаковая чувствительность к аминогликозидам была связана с продукцией аминогликозидомодифицирующих ферментов (АМФ) AAC(3)-V и AAC(3)-IV, инактивирующих гентамицин, тобрамицин и нетилмицин, в 73,1% (19/26) и 11,5% (3/26) случаев соответственно, а также продукцией АМФ ANT (2''), инактивирующего гентамицин и тобрамицин в 7,7% (2/26) случаев. Следует отметить, что к действию указанных ферментов устойчив амикацин.

Перекрестная и ассоциированная резистентность *E.coli* к антимикробным препаратам

Анализ резистентности показал, что более 30% штаммов обладали множественной резистентностью к двум и более различным группам антибиотиков, причем ассоциированную резистентность одновременно к двум группам проявляли 22,7% изолятов, к трем – 7,8% штаммов, к четырем и пяти – по 3,9 и 2,1% штаммов *E.coli* соответственно. Наиболее часто множественная резистентность штаммов *E.coli* к двум группам антимикробных препаратов была обусловлена фенотипом *ампициллин-ко-тримоксазол* (20,6%), к трем препаратам – *ампициллин-аминогликозид-ко-тримоксазол* (3,9%), к четырем и пяти - *ампициллин-цефалоспорин-аминогликозид-ко-тримоксазол* (1,8%) и *ампициллин-амоксициллин/клавуланат-цефалоспорин-аминогликозид-ко-тримоксазол* (0,9%) соответственно.

В отношении многих полирезистентных внебольничных штаммов высокой активностью обладали цефтазидим, цефтибутен, цефепим, имипенем, амикацин, ципрофлоксацин и фосфомицин.

Фармакоэпидемиологическое исследование антимикробных препаратов при внебольничных ИМП у детей

При фармакоэпидемиологическом исследовании антимикробной терапии внебольничных ИМП у детей и изучении типичных ошибок, допускаемых врачами при выборе препаратов, назначаемые антибиотики группировали следующим образом: группа 1 - АМП, эффективность которых при ИМП не доказана или сомнительна; группа 2 - АМП, которые показали свою эффективность в клинических испытаниях, но в настоящее время в России к ним имеется высокий уровень резистентности, группа 3 – АМП с доказанной в клинических испытаниях эффективностью, высокой микробиологической активностью и противопоказанные для применения у детей; группа 4 – АМП, являющиеся оптимальными для терапии внебольничных ИМП у детей.

К группе 1 отнесены нитроксолин, фуразолидон, фуразидин, доксициклин, макролиды, метронидазол, линкомицин, пенициллин, цефазолин и др. (доля их назначения составила 37,8%); к группе 2 - ко-тримоксазол, ампициллин и амоксициллин (частота их назначений составила 30,1%); к группе 3 - норфлоксацин и ципрофлоксацин – 2,9%; к группе 4 - ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат), цефалоспорины II-III поколения, нефторированные хинолоны (пипемидовая и налидиксовая кислоты), аминогликозиды II-III поколения, фосфомицина трометамол и нитрофурантоин (суммарная частота назначений этих препаратов составила 29,2%).

Таким образом, рациональная антимикробная терапия при внебольничных ИМП у детей назначалась в 29,2% случаев. Наиболее частыми ошибками при выборе антибиотиков для терапии внебольничных ИМП у детей являлись назначение препаратов с низкой или неустановленной эффективностью, а также выбор препаратов с низкой микробиологической активностью.

Выводы

1. Наиболее распространенным возбудителем внебольничных ИМП у детей является *E.coli* (53,0%). Гораздо реже - другие уропатогены, такие как *Enterococcus* spp. (8,5%), *Proteus* spp. (8,5%), *K.pneumoniae* (8,1%).
2. В России отмечается высокий уровень резистентности *E.coli*, выделенной у детей с внебольничными ИМП, к ко-тримоксазолу (35,5%) и ампицилину (51,5%).
3. Наиболее активными антимикробными препаратами в отношении штаммов *E. coli*, выделенных у детей с внебольничными ИМП, являются цефалоспорины II-IV поколения, аминогликозиды, карбапенемы, амоксициллин/клавуланат, нитрофурантоин и фосфомицин.
4. Резистенность к β -лактамам у 2,4% внебольничных штаммов *E.coli* и 31,4% *K.pneumoniae* связана с продукцией β -лактамаз расширенного спектра действия, тогда как резистенность к аминогликозидам II поколения обусловлена продукцией АМФ, преимущественно AAC(3)-V (73,1%).
5. В 36,5% случаев у детей с внебольничными ИМП были выделены множественнорезистентные штаммы *E.coli*, у которых фенотип в 20,6% случаев был обусловлен сочетанной резистентностью к ампициллину и ко-тримоксазолу. В отношении указанных полирезистентных штаммов *E.coli* высокой активностью обладали цефтазидим, цефтибутен, цефепим, имипенем, амикацин, ципрофлоксацин и фосфомицин.
6. В России в 29,2% случаев внебольничных ИМП у детей выбирается рациональная тактика антимикробной терапии. Наиболее частыми ошибками при выборе антибиотиков для терапии внебольничных ИМП у детей являются назначение препаратов с низкой или неустановленной эффективностью, а также выбор препаратов с низкой микробиологической активностью.

Практические рекомендации

1. При планировании и проведении мониторинга антибиотикорезистентности ИМП необходимо в первую очередь определять уровень резистентности *E.coli*.
2. В настоящее время в России для эмпирической терапии внебольничных ИМП у детей необходимо ограничить назначение антимикробных препаратов с высоким уровнем резистентности (ко-тримоксазол, ампициллин) и следует применять наиболее активные антимикробные препараты - амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II-IV поколения, аминогликозиды, карбапенемы, нитрофурантоин и фосфомицин. Согласно полученным данным следует внести соответствующие изменения в имеющиеся учебные и методические пособия, посвященные вопросам терапии ИМП у детей.
3. В целях сокращения нерациональных назначений антимикробных препаратов при внебольничных ИМП у детей необходимо внедрение в клиническую практику пособий для врачей, содержащих уточненную информацию по этиологии и современной тактике лечения этих инфекций.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у детей // Детский доктор. – 2000. – № 5. – С. 32-33. (Соавт. Страчунский Л.С.)
2. Анализ ошибок идентификации возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей по результатам многоцентрового исследования АРМИД. Научно-практический журнал “Клиническая лабораторная диагностика”, 9, 2001. – С. 26. (Соавт. Кречикова О.И., Сухорукова М.В.)
3. Внебольничные инфекции мочевыводящих путей у детей и подростков (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение): учебное пособие для врачей // Под ред. проф. Страчунского Л.С., проф. Козловой Л.В. – Смоленск: СГМА, 2004. – 20 стр. (Соавт. Козлова Л.В., Страчунский Л.С., Бекезин В.В., Дружинина Т.В., Козлова А.И.)
4. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей (пособие для врачей утверждено Минздравом РФ) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. Т. 4. – С. 337-46. (Соавт. Корovina Н.А., Захарова И.Н., Страчунский Л.С., Эйдельштейн И.А., Кречикова О.И., Папаян А.В., Фаязова М.П., Зоркин С.Н., Абрамов К.С., Катосова Л.К., Козлова Л.В., Бекезин В.В., Дружинина Т.В., Вялкова А.А., Гриценко В.А., Марусина Н.Е., Ахунзянов А.А., Агапова Е.Д., Фокина Б.Ю., Паслова Л.Ю., Мильнер Б.Б.)
5. Резистентность штаммов *K.pneumoniae*, выделенных у детей с амбулаторными инфекциями мочевыводящих путей // IV Международная конференция МАКМАХ “Антимикробная терапия”, сборник тезисов, 2001. – С. 39. (Соавт. Сивая О.В., Фаращук А.Н.)
6. Чувствительность к антибиотикам возбудителей ИМП у детей // V Международная конференция МАКМАХ “Антимикробная терапия”, сборник тезисов, 2002. – С. 10. (Соавт. Асеева В.Г., Зоркин С.Н., Абрамов К.С., Катосова Л.К., Новак В.Л., Апакина А.В., Степанов А.В.)

7. Mechanism of resistance to aminoglycosides E.coli isolated from children with community-acquired urinary tract infections (CAUTIs) // 4th European Congress of Chemotherapy and infection, abstracts, Paris, France, May 4-7, 2002. – P. 86. (Co-authors: Reshedko G., Edelstein I., Kozlova L., Korovina N., Zorkin S., Katosova L., Papajan A., Marusina N., Ahmetova L., Vjalkova A., Agapova E., Fokina B.)
8. Resistance of E.coli isolated from children with community-acquired urinary tract infections (CAUTIs) in Russia: Results of multicenter study “ARMID” // Proceedings of 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, USA 27-30 September, 2002. – P. 253. (Co-authors: Stratchounski L., Korovina N., Edelstein I., Kozlova L., Zorkin S., Katosova L., Papajan A., Marusina N., Vjalkova A., Agapova E.)