



ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Изучение взаимосвязи антибактериальной терапии в анамнезе и развития резистентности кишечной палочки у детей с внебольничными инфекциями мочевой системы

Е.В.Юдина, Н.К.Дяковецкая, А.И.Сафина, Л.Е.Зиганшина

Городская детская больница №1, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, кафедра педиатрии и перинатологии, Казанская государственная медицинская академия

Цель. Изучение взаимосвязи использования антибиотиков в анамнезе и развития резистентности кишечной палочки у детей с внебольничными инфекциями мочевой системы.

Материал и методы. Проанализировано 90 результатов бактериологического исследования мочи с идентифицированной *E. coli*, 90 историй болезни и амбулаторных карт у детей с инфекцией мочевой системы. В 78 случаях изучили показатели антибиотикочувствительности *E. coli* и антибактериальный анамнез. Проведен сравнительный анализ резистентности кишечной палочки в зависимости от антибактериального анамнеза.

Результаты. В группе детей, получавших антибактериальную терапию в течение года до настоящей госпитализации, штаммы *E. coli*, устойчивые к β -лактамам (амоксциллину, защищенным пенициллинам, цефалоспорином II-III поколений) встречались 1,5-2,5 раза чаще, чем в группе детей с отрицательным антибактериальным анамнезом. Вероятность развития резистентности *E. coli* у детей, которые получали антибактериальную терапию в период от 2 недель до 12 месяцев до настоящей госпитализации, также была в 2-3 раза выше, чем при ее отсутствии в течение 12 месяцев.

Выводы. При выборе эмпирической антибактериальной терапии инфекций мочевой системы у детей следует учитывать антибактериальный анамнез. Необходимы дальнейшее изучение взаимосвязи использования антибиотиков в анамнезе и резистентности микроорганизмов.

Клин. фармакол. тер., 2007, 16 (4), .

E. *coli*, грамотрицательная палочка семейства Enterobacteriaceae, в течение многих десятилетий занимает ведущее место в этиологии инфекций мочевой системы [1-7]. В связи с этим очень важное

значение имеет изучение тенденций в изменении ее чувствительности к антибиотикам [8]. В процессе своей жизнедеятельности в организме человека, в ответ на введение антибиотиков, энтеробактерии могут вырабатывать различные механизмы защиты, такие как ферментативная инактивация, снижение проницаемости внешних структур бактериальной клетки, модификация мишени действия и активное выведение антибиотиков [7,9]. Известно несколько факторов риска развития резистентности бактериальных патогенов, одним из которых является предшествующая антибактериальная терапия [1,3,10-14]. Влияние антибактериальной терапии на резистентность внутрибольничных возбудителей изучалось в большом числе исследований, однако очень мало опубликованных работ, посвященных изучению взаимосвязи антибактериального анамнеза и резистентности возбудителей внебольничных инфекций, в частности инфекций мочевой системы [1,5,8,10,11,15,16].

Целью исследования было изучение взаимосвязи использования антибиотиков в анамнезе и развития устойчивости кишечной палочки у детей с внебольничными инфекциями мочевой системы.

Материал и методы

Исследование проведено на базе стационара детской клинической больницы №1 г. Казани. Обследовали 182 детей с инфекциями мочевой системы. Среди них выделили 90 детей, у которых при микробиологическом исследовании была обнаружена *E. coli*. У 12 из 90 пациентов забор бактериологического материала проводили на фоне антибактериальной терапии в стационаре, поэтому они были исключены из настоящего исследования. У оставшихся 78 детей проанализировали показатели антибиотикочувствительности *E. coli* и антибактериальный анамнез. Эти пациенты были разделены на 4 группы:

ТАБЛИЦА 1. Суммарные показатели устойчивости кишечной палочки к антибиотикам у детей с инфекцией мочевой системы (n=78)

Антибиотики	Чувствительные штаммы	Устойчивые штаммы
Амоксициллин	37% (29)	63% (49)
Амоксициллин/клавуланат	60% (47)	40% (31)
Ампициллин/сульбактам	60% (47)	40% (31)
Цефуроксим	47% (37)	53% (41)
Цефтриаксон	58% (45)	42% (33)
Цефотаксим	58% (45)	42% (33)
Цефоперазон	55% (43)	45% (35)
Цефиксим	63% (49)	37% (29)
Цефтазидим	72% (56)	28% (22)
Цефепим	82% (64)	18% (14)
Гентамицин	85% (66)	15% (12)
Амикацин	86% (67)	14% (11)
Ципрофлоксацин	92% (72)	8% (6)
Норфлоксацин	92% (72)	8% (6)
Имипенем	100% (78)	-
Меропенем	100% (78)	-

1-я группа - 43 ребенка, не получавшие антибиотики в течение года до настоящей госпитализации (группа сравнения);

2-я группа - 12 детей, получавших антибиотики в период от 2 месяцев до 1 года до настоящей госпитализации;

3-я группа - 11 детей, получавших антибиотики в период от 2 недель до 2 месяцев до настоящей госпитализации;

4-я группа - 12 детей, получавших антибиотики в течение 2 недель перед настоящей госпитализацией (забор бактериологического материала после амбулаторной антибактериальной терапии и до начала стационарного лечения).

Мы провели сравнительный анализ антибиотикочувствительности кишечной палочки во всех четырех группах. Для бактериологического исследования мочи использовали среду Uriselect фирмы Biorad. Чувствительность кишечной палочки определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллер-Хинтон. Устойчивые штаммы кишечной палочки и штаммы с умеренной устойчивостью объединяли в группу устойчивых штаммов.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием программы RevMan 4.2.9 (Cochrane Collaboration). Рассчитывали показатели относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом.

Результаты

Анализ антибактериальной терапии в анамнезе показал, что в 71% случаев дети получали β -лактамы антибиотики (n=25), в 17% - нитрофураны (n=3) и нитроксолин (n=3), в 12% - фторхинолоны (n=2) и макролиды (n=2). В 75% случаев антибиотики назначали по поводу инфекций мочевой системы, в 25% - по поводу острых респираторных инфекций.

Суммарные данные по антибиотикорезистентности кишечной палочки во всех четырех группах (n=78) представлены в табл. 1. Обращает на себя

внимание высокий уровень резистентности к β -лактамам антибиотикам (амоксиклину, защищенным пенициллинам, цефалоспорином II-III поколения, в меньшей степени - к цефалоспорином IV поколения). Все штаммы кишечной палочки были чувствительны к карбапенемам. Уровень резистентности к фторхинолонам и аминогликозидам был низким.

Мы рассчитывали показатели относительного риска развития резистентности *E. coli* в зависимости от антибактериального анамнеза. Для этого сравнивали показатели антибиотикограмм у детей, получавших и не получавших антибиотика в течение года до настоящей госпитализации и забора бактериологического материала (табл. 2). Антибиотикотерапия в анамнезе сопровождалась значительным повышением (в 1,5-2,5 раза; $p<0,05$) вероятности обнаружения штаммов *E. coli*, устойчивых к β -лактамам антибиотикам (амоксиклину, защищенным пенициллинам, цефалоспорином II-III поколений). Вероятность выявления штаммов *E. coli*, резистентных к цефепиму, у больных с положительным антибактериальным анамнезом; увеличилась недостоверно. Это свидетельствовало о том, что часть штаммов возбудителя, устойчивых к цефалоспорином II-III поколений, сохраняла чувствительность к цефепиму. Процент штаммов *E. coli*, резистентных к аминогликозидам и фторхинолонам, был выше в группах с положительным антибактериальным анамнезом, но разница не достигла статистической значимости.

Результаты анализа чувствительности кишечной палочки у детей, не получавших антибиотики, и детей, которым антибиотики назначали в период от 2 недель до 12 месяцев до настоящей госпитализации и забора мочи на бактериологическое исследование (2 и 3-я группы), приведены в табл. 3. Отличительная характеристика последних двух групп - наличие "чистого" двухнедельного периода (без антибактериальной терапии) до забора мочи на бактериологическое исследование. Тем не менее, вероятность наличия резистентности

ТАБЛИЦА 2. Процент устойчивых штаммов *E. coli* у детей с отрицательным антибактериальным анамнезом и детей, получавших антибиотики в течение предыдущих 12 мес

Антибиотики	1-я группа (n=43)	2-4-я группы (n=35)	ОР (95% ДИ)
Амоксициллин	51% (22)	77% (27)	1,51 (1,07; 2,13)*
Амоксициллин/клавуланат	23% (10)	60% (21)	2,58 (1,41; 4,73)*
Ампициллин/сульбактам	23% (10)	60% (21)	2,58 (1,41; 4,73)*
Цефуроксим	37% (16)	71% (25)	1,92 (1,23; 2,98)*
Цефтриаксон	28% (12)	60% (21)	2,15 (1,24; 3,73)*
Цефотаксим	28% (12)	60% (21)	2,15 (1,24; 3,73)*
Цефоперазон	28% (12)	66% (23)	2,35 (1,38; 4,03)*
Цефиксим	23% (10)	54% (19)	2,33 (1,25; 4,35)*
Цефтазидим	16% (7)	43% (15)	2,63 (1,21; 5,73)*
Цефепим	12% (5)	26% (9)	2,21 (0,82; 6,00)
Гентамицин	9% (4)	23% (8)	2,46 (0,81; 7,49)
Амикацин	7% (3)	23% (8)	3,28 (0,94; 11,43)
Ципрофлоксацин	2% (1)	14% (5)	6,14 (0,75; 50,17)
Норфлоксацин	2% (1)	14% (5)	6,14 (0,75; 50,17)

Примечание: * $p<0,05$. ОР - относительный риск, ДИ - доверительный интервал

ТАБЛИЦА 2. Процент устойчивых штаммов *E. coli* у детей с отрицательным антибактериальным анамнезом и детей, получавших антибиотики в в период от 2 нед до 12 мес до госпитализации

Антибиотики	1-я группа (n=43)	2-3-я группы (n=23)	ОР (95% ДИ)
Амоксициллин	51% (22)	74% (17)	1,44 (0,99; 2,11)
Амоксициллин/клавуланат	23% (10)	57% (13)	2,43 (1,27; 4,66)*
Ампициллин/сульбактам	23% (10)	57% (13)	2,43 (1,27; 4,66)*
Цефуроксим	37% (16)	70% (16)	1,87 (1,16; 3,00)*
Цефтриаксон	28% (12)	65% (15)	2,34 (1,33; 4,11)*
Цефотаксим	28% (12)	65% (15)	2,34 (1,33; 4,11)*
Цефоперазон	28% (12)	70% (16)	2,49 (1,44; 4,33)*
Цефиксим	23% (10)	57% (13)	2,43 (1,27; 4,66)*
Цефтазидим	16% (7)	57% (13)	2,67 (1,17; 6,08)*
Цефепим	12% (5)	30% (7)	2,62 (0,93; 7,33)
Гентамицин	9% (4)	30% (7)	3,27 (1,07; 10,02)*
Амикацин	7% (3)	26% (6)	3,74 (1,03; 13,58)**
Ципрофлоксацин	2% (1)	17% (4)	7,48 (0,89; 63,06)
Норфлоксацин	2% (1)	17% (4)	7,48 (0,89; 63,06)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p = 0,05$. ОР - относительный риск, ДИ - доверительный интервал

E. coli к β -лактамам антибиотикам (защищенным пенициллинам, цефалоспорином II-III поколений), гентамицину и амикацину в этих группах была в 2-3 раза выше, чем в группе детей с отрицательным антибактериальным анамнезом.

Различия частоты резистентности *E. coli* между 2, 3 и 4-й группами оказались недостоверными из-за малого числа наблюдений.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтверждают, что использование антибиотиков в анамнезе является одним из факторов риска развития резистентности возбудителей внебольничных инфекций, в частности, *E. coli* - ведущего этиологического агента внебольничных инфекций мочевой системы. Анализ показал статистически значимое повышение резистентности *E. coli* к β -лактамам антибиотикам в группе детей с положительным антибактериальным анамнезом (71% из них получали β -лактамы антибиотиков). Как известно, ферментативная инактивация β -лактамазами - наиболее распространенный механизм резистентности *E. coli* к β -лактамам антибиотикам [7,12-14]. Пенициллины и цефалоспорины широко используют в педиатрической практике для лечения инфекций мочевой системы и инфекций дыхательных путей, поэтому этот механизм устойчивости имеет наибольшее клиническое значение. Внедрение в клиническую практику цефалоспоринов III поколения и значительное расширение их применения не только при нозокомиальных, но и при внебольничных инфекциях привело к появлению и распространению β -лактамаз расширенного спектра (ESBL), разрушающих пенициллины и цефалоспорины I-IV поколений [7,13]. При отсутствии своевременных вмешательств проблема роста антибиотикорезистентности может принять угрожающий характер. Можно предположить, что увеличение использования цефалоспоринов III поколения при внебольничных инфекциях

дыхательных путей и мочевой системы привело к появлению внебольничных штаммов *E. coli*, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра, о чем говорит высокий уровень устойчивости к цефалоспорином II-III поколений. Показатели устойчивости *E. coli* к ингибиторзащищенным пенициллинам также высоки, что, вероятно, связано с сочетанием различных типов β -лактамаз. Возможно, необходимо ограничить использование цефалоспоринов III поколения для эмпирической терапии инфекций мочевой системы при отсутствии факторов риска резистентности возбудителей, в частности, антибактериальной терапии в анамнезе.

В клинической практике очень важным является адекватный выбор эмпирической антибактериальной терапии, задачами которой должны быть не только положительные результаты лечения и благоприятные исходы заболевания у конкретного больного, но и максимально возможное предотвращение селекции резистентности возбудителей. Эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра активности является потенциальным фактором риска развития устойчивости бактерий к большему числу антибактериальных средств при равной эффективности с антибиотиками более узкого спектра активности. Такую практику нельзя считать оправданной.

По мнению М.Б.Богданова и Т.В.Черненко, лишь немногие клинические руководства и стандарты лечения инфекционно-воспалительных заболеваний учитывают антибактериальный анамнез пациента, который может быть "самостоятельным фактором, определяющим набор возбудителей и их устойчивость к антибиотикам" [11]. Действительно, клинические рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии инфекций мочевой системы чаще всего базируются на современных данных по структуре и чувствительности уропатогенов, полученных в многоцентровых и региональных исследованиях, без учета антибактериального анамнеза. В нашем исследовании суммарные показатели резистентности *E. coli* без учета антибактериального анамнеза отличались от показателей резистентности, полученных у детей с положительным и отрицательным антибактериальным анамнезом. Результаты нашего исследования существенно дополняют представления об устойчивости кишечной палочки в зависимости от антибактериального анамнеза. Так, если в указанном исследовании устойчивость *E. coli* к гентамицину в среднем равнялась 25% и не зависела от антибактериальной терапии, то в нашем исследовании выявлено повышение вероятности устойчивости и к гентамицину, и к амикацину более чем в 3 раза при наличии антибактериального анамнеза.

Таким образом, при разработке клинических рекомендаций по эмпирической терапии внебольничных инфекций мочевой системы необходимо учитывать не только региональные данные о структуре и чувствительности уропатогенов, но и антибактериальный анамнез,

что предполагает индивидуальный подход к каждому пациенту и исключает шаблонное назначение антибиотиков одной группы в качестве стартовой терапии. При выборе антибактериальной терапии в каждом случае инфекции мочевой системы у ребенка необходимо тщательно анализировать антибактериальный анамнез и учитывать другие факторы риска резистентности возбудителей.

Полученные результаты показывают необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи использования антибиотиков в анамнезе и резистентности внебольничных патогенов, а также фармакоэпидемиологического мониторинга антибактериальной терапии инфекций мочевой системы у детей для разработки эффективных мероприятий, направленных на рациональное использование антибиотиков и снижение роста резистентности возбудителей.

Заключение

При выборе эмпирической антибактериальной терапии инфекций мочевой системы у детей необходимо учитывать антибактериальный анамнез. Для разработки клинических рекомендаций необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи использования антибиотиков в анамнезе и резистентности микроорганизмов. Фармакоэпидемиологический мониторинг антибактериальной терапии инфекций мочевой системы у детей является обязательным условием для рационального использования антибиотиков и предотвращения распространения антибиотикорезистентности.

1. Hillier S., Magee J., Howard A., Palmer S. How strong is the evidence that antibiotic use is a risk factor for antibiotic-resistant, community-acquired urinary tract

- infection? *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 2002, 50, 241-247.
2. Olafsson M., Kristinsson K., Sigurdsson J. Urinary tract infections, antibiotic resistance and sales of antimicrobial drugs. *Scand. J. Primary Health Care*, 2000, 18 (1), 35-38.
3. Kahlmeter G., Menden P., Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 2003, 52, 1005-1010.
4. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECOSENS Project. *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 2003, 51, 69-76.
5. Howard A., Magee J., Fitzgerald K. et al. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infection in Wales. *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 2001, 47, 305-313.
6. Царегородцев А.Д., Таболин В.А. Рациональный выбор антимикробной терапии инфекции мочевой системы у детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии, том 3 «Нефрология» (под редакцией М.С.Игнатовой). Год?? и т.д.
7. Сидоренко С.В. Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*: клиническое значение и этиотропная терапия. *Consilium Medicum*, 2004, 6 (1), ???.
8. Ladhani S., Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch. Dis. Childhood*, 2003, 88, 444-445.
9. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, Москва, 2002.
10. Steinke D., Seaton R., Phillips G. et al. Factors associated with trimethoprim-resistant bacteria isolated from urine samples. *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 1999, 43, 841-843.
11. Богданов М.Б., Черненко Т.В. Влияние «антибактериального анамнеза» на устойчивость возбудителей. *Клин. фармакол. тер.*, 2000, 9 (2), ???
12. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Бета-лактамы антибиотиков. *Русский медицинский журнал*, 1997, 5 (21), ???.
13. Сидоренко С.В. Бета-лактамазы расширенного спектра: клиническое значение и методы детекции. *Инфекции и антимикробная химиотерапия*, 2002, 4 (6), ???
14. Эйдельштейн М.В. Бета-лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2001, 3 (3), ???.
15. Austin D., Kristinsson K., Anderson R. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Medical Sciences/Population Biology*, 1999, 96 (3), 1152-1156.
16. Bronzwaer S. L., Cars O., Buchholz U. et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, 8 (3), 278-8???