

В.В. Рафальский
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ НЕОСЛОЖНЕННЫХ
ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© В.В. Рафальский, 2018
УДК 616.6 - 002:615.33:94(470)
DOI 10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56
ISSN 2308-6424

Антибиотикорезистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в Российской Федерации

В.В. Рафальский

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» Минобрнауки РФ;
Калининград, Россия

Введение. Выбор антибиотика при неосложнённых формах инфекций мочевых путей (ИМП) проводится в основном эмпирически и должен исходить из локальных данных по чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам. Считается, что если уровень резистентности к какому-либо антибиотику в регионе составляет более 10-20%, то это является предпосылкой ограничения его использования в качестве эмпирической терапии.

Цель исследования. Изучить структуру возбудителей неосложнённых ИМП и динамику их чувствительности к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам.

Материалы и методы. Настоящая публикация представляет обобщённые данные российских многоцентровых эпидемиологических исследований по изучению этиологии неосложнённых форм ИМП и резистентности возбудителей к антибиотикам. В исследование включали амбулаторных пациентов женского пола, соответствующих следующим критериям включения: 1) небеременные женщины старше 18 лет; 2) наличие клинической картины инфекции нижних мочевыводящих путей (острый или обострение хронического цистита); 3) выделение возбудителя в титре >103 КОЕ/мл при положительном тесте на присутствие лейкоцитов в моче и >105 КОЕ/мл при любом результате теста на присутствие лейкоцитов в моче.

Результаты. Наиболее частым возбудителем неосложнённых ИМП является *E. coli*, которая выделяется у 72,4%-90,6% пациенток. Высокой микробиологической активностью в отношении *E.coli* обладают цефалоспорины III поколения (цефиксим), нитрофурантоин, фосфомицин, частота выделения устойчивых штаммов к ним составляет 0%, 0-1,9% и 0%, соответственно. Стабильно высокая резистентность штаммов *E. coli* определяется к ампициллину (33,1% - 41,5%) и ко-тримоксазолу (19,3% - 26,2%). Для нефторированных и фторированных хинолонов отмечена тенденция роста доли резистентных штаммов в течение периода проведения исследования.

Выводы. Высокой активностью против возбудителей неосложнённых ИМП обладают цефалоспорины III поколения (цефиксим), нитрофурантоин, фосфомицин. Ампициллин и ко-тримоксазол, согласно сложившимся в настоящее время критериям, не могут рассматриваться как препараты выбора для терапии неосложнённых ИМП.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей; уропатогены; антибактериальные препараты; антибиотикорезистентность

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 25.06.2018. **Принята к публикации:** 27.08.2018.

Автор для связи: Рафальский Владимир Витальевич; тел.: +7 (910) 787-18-11; e-mail: v.rafal'skiy@mail.ru

Для цитирования: Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии*. 2018;6(3):50-56. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56

Antibiotic resistance of pathogens causing uncomplicated urinary tract infections in Russian Federation

V.V. Rafalsky

Immanuel Kant Baltic Federal University; Kaliningrad, Russian Federation

Introduction. The choice of antibiotic for the treatment of uncomplicated urinary tract infections (UTI) is mainly carried out empirically. At the same time, it should correspond to local data on the sensitivity of uropathogens to

antibacterial drugs. If the level of uropathogen resistance in the region is more than 10-20% to any antibiotic, its use should be limited to empirical therapy.

Purpose of research. Identify the structure of pathogens of uncomplicated UTIs and determine the dynamics of their sensitivity to the most commonly used antibacterial drugs.

Materials and methods. This article presents a summary data of Russian multicenter epidemiological on the etiology of uncomplicated UTIs and the resistance of pathogens to antibiotics. The study are included female outpatients meeting the following criteria: 1) non-pregnant women over 18; 2) the presence of lower UTIs (acute or exacerbation of chronic cystitis); 3) uropathogen isolation > 10³ CFU/ml with a positive test results for the presence of leukocytes in the urine and >10⁵ CFU/ml for any test results for the presence of leukocytes in the urine.

Results. The most frequent uropathogen causing uncomplicated UTI is *E. coli*, which is excreted in 72.4% - 90.6% of patients. Cephalosporins of the third generation (cefixime), Nitrofurantoin, Fosfomycin have a high microbiological activity against *E. coli*, the frequency of resistant strains to them is 0%, 0-1.9% and 0%, respectively. The persistently high resistance of *E. coli* strains is determined to Ampicillin (33.1% - 41.5%) and Co-trimoxazole (19.3% - 26.2%). For non-fluorinated and fluorinated quinolones, there is a tendency to increase the proportion of resistant strains during the study period.

Conclusions. High generation Cephalosporins (cefixime), Nitrofurantoin, Fosfomycin have high activity against uropathogens causing uncomplicated UTI. Ampicillin and Co-trimoxazole cannot be considered the drugs of choice for the treatment of uncomplicated UTI according to currently established criteria.

Key words: urinary tract infections, uropathogens, antibacterial drugs, antibiotic resistance

Disclosure: The study did not have sponsorship. The author have declared no conflicts of interest.

Received: 25.06.2018. **Accepted:** 27.08.2018.

For correspondence: Vladimir V. Rafalsky; tel.: +7 (910) 787-18-11; e-mail: v.rafaleskiy@mail.ru

For citation: Rafalsky V.V. Antibiotic resistance of pathogens causing uncomplicated urinary tract infections in Russia. *Urology Herald*. 2018;6(3):50-56. (In Russ.). DOI: 10.21886/2306-6424-2018-6-3-50-56

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются наиболее распространенными бактериальными инфекциями во всем мире. Среди амбулаторных пациентов чаще встречаются неосложненные ИМП, которые в большей степени поражают женщин, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями, ведущими к более лёгкому, по сравнению с мужчинами, попаданию микрофлоры кишечника в периуретральную область.

Отечественные данные по распространенности ИМП свидетельствуют от том, что, один эпизод цистита в течение жизни развивается у 20% женщин уже к возрасту 18-20 лет, а с течением времени его распространенность возрастает. Данные полученные в России подтверждают тезис о выраженной тенденции ИМП к рецидивированию, описанную ранее в зарубежных эпидемиологических исследованиях [1, 2].

Этиология неосложненных ИМП хорошо предсказуема - в 70-95% случаев они вызываются *E. coli*. Реже, в 5-20% случаев, встречаются *S. saprophyticus*, *K. pneumoniae* [3]. Иногда ИМП могут вызываться другими энтеробактериями – протейями, серрациями и др., энтерококками, синегнойной палочкой. Для формирования представления о состоянии устойчивости уropathogenов к антибиотикам, обычно анализируют данные по резистентности – *E. coli* [1].

Выбор антибиотика при амбулаторных формах ИМП проводится в основном эмпирически и должен исходить из локальных данных по чувствительности уropathogenов к антибактериальным препаратам. Считается, что если уровень резистентности к какому-либо антибиотику в регионе составляет более 10-20%, то это является предпосылкой ограничения его использования в качестве эмпирической терапии [2, 3].

Во многих странах мира, в последние годы отмечается тенденция к значительному повышению устойчивости микрофлоры к незащищенным пенициллинам, ко-тримоксазолу, фторхинолонам [4]. Отмечается распространение уropathogenов, способных продуцировать бета-лактамазы широкого спектра [5].

Эпидемиологические исследования по мониторингу резистентности возбудителей ИМП постоянно проводятся во многих странах мира и являются либо самостоятельными (ARESK, DARMIS) либо частью более масштабных проектов, например, SENTRY. Нередко эти исследования являются многоцентровыми международными, например, проект ECO-SENS, который проводится на территории стран Европы и в Канаде [6].

Целью исследования явилось изучение структуры возбудителей ИМП у амбулаторных пациентов. Исследовать динамику изменения чувствительности возбудителей ИМП у амбулаторных пациентов к наиболее часто используемым для лечения этих инфекций антибактериальным препаратам.

Материалы и методы

Настоящая публикация представляет обобщенные результаты российских многоцентровых эпидемиологических исследований по изучению этиологии и резистентности возбудителей амбулаторных ИМП к антибиотикам. Исследование выполнено в четыре последовательных этапа (табл. 1). Для получения сопоставимых данных, на каждом этапе исследования были выделены и проанализированы только данные по неосложненной форме ИМП.

ИМП расценивалась как неосложненная при наличии следующих критериев: женский пол; возраст 18-55 лет; отсутствие перечисленных ниже заболеваний или состояний: аномалии развития, стриктуры, обструкции мочевыводящих путей; мочекаменная болезнь; сахарный диабет; иммунодефицит; оперативные или диагностические вмешательства на мочевыводящих путях, установленные мочевые катетеры.

В исследование включали амбулаторных пациентов женского пола, соответствующих следующим критериям включения: небеременные женщины старше 18 лет; наличие клинической картины инфекции нижних мочевыводящих путей (острый или обострение хронического цистита); выделение возбудителя в титре >10³ КОЕ/мл при положительном тесте на присутствие лейкоцитов в моче и >10⁵ КОЕ/мл при любом результате теста на присутствие лейкоцитов в моче. Не включали в исследование пациенток с указаниями в анамнезе на госпитализацию в стационар любого профиля по любому показанию в период за <3 мес до момента проведения бактериологического исследования мочи, при указании на инвазивные урологические вмешательства в течение последних 3 месяцев (установка катетеров, эндоурологические оперативные вмешательства).

Материалом для исследования являлась средняя порция утренней свободно выпущенной мочи, полученная после тщательного туалета наружных половых органов. Материал доставлялся в локальную лабораторию в стерильных, герметично закрытых, небьющихся контейнерах. В качестве источника данных использовались истории болезни, амбулаторные карты и анамнестические сведения. Все собранные штаммы проходили реидентификацию в центральной лаборатории. Чувствительность (МПК) к антибактериальным препаратам определяли методом разведения в агаре. Определение МПК и интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями и критериями NCCLS, 1998, 2001; CLSI 2006, 2009. Интерпретация результатов определения МПК нитроколина выполнялась согласно критериям CA-SFM, 1996.

Чувствительность к антибактериальным препаратам изучали методом разведения в агаре и определением минимальной подавляющей концентрации (МПК). Определение МПК и интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями NCCLS (Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам, США), 2000-2002 [7]. Мы отказались от определения чувствительности уропатогенов к нитроколину так как в предыдущих исследованиях 96% штаммов возбудителей был нечувствительны к этому препарату [8], кроме того, нитроколин утратил свое клиническое значение для терапии ИМП, в настоящее время. Контроль качества определения чувствительности с использованием стандартных штаммов (*E.coli* ATCC 25922, ATCC 352182, *P. aeruginosa* ATCC 27853) проводили параллельно с тестированием исследуемых возбудителей. При характеристике микроорганизмов использовались общепринятые показатели «чувствительные», «умеренно-резистентные» и «резистентные».

Таблица 1. Характеристика этапов исследования

Table 1. Stages of research, characteristics

Этапы Stages	1	2	3	4
Год проведения этапа исследования <i>Year of the research phase</i>	1997-1998	2000-2001	2005-2006	2008-2009
Количество центров <i>Number of centers</i>	4	8	9	4
Количество собранных штаммов <i>Quantity of collected strains</i>	299	399	857	199
Особенности пациентов <i>Features of patients</i>	НИМП, РИМП (<i>uUTI, rUTI</i>)	НИМП, ОИМП (<i>uUTI, rUTI</i>)	НИМП, ОИМП (<i>uUTI, cUTI</i>)	НИМП, ОИМП (<i>uUTI, cUTI</i>)
Средний возраст пациентов, лет <i>Average age of patients, years</i>	39,5 ± 8,8	41,5 ± 18,2	49,6 ± 19,1	43,2 ± 14,5

Примечания: НИМП – неосложненные инфекции мочевыводящих путей, ОИМП – осложненные инфекции мочевыводящих путей, РИМП – рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей.

Comments: *uUTI* - uncomplicated urinary tract infections, *cUTI* - complicated urinary tract infections, *rUTI* - recurrent urinary tract infections.

Все собранные штаммы проходили реидентификацию в центральной лаборатории. В ходе этапов 1, 2 и 3 в качестве центральной лаборатории использовалась микробиологическая лаборатория НИИАХ СГМУ, зав. лабораторией, к.м.н. О.И. Кречикова, в ходе этапа 4 - Межклиническая бактериологическая лаборатория Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Результаты и обсуждение

Данные идентификации возбудителей, выделенных при микробиологическом исследовании мочи, представленные в таблице 2 свидетельствуют о том, что круг возбудителей неосложненных ИМП у амбулаторных больных является достаточно ограниченным.

При этом наиболее частым уропатогеном является *Escherichia coli*, которая выделялась у 72,4%-90,6% пациенток. Другие патогены встречаются значительно реже. Так, *Klebsiella pneumoniae* обнаружена у 4,4%-6,4%, *Proteus mirabilis* - у 1,0-2,5%, коагулазонегативные стафилококки (КНС) - у 0%-8,9%, *Proteus vulgaris* - у 0,3%, *P. aeruginosa* - у 0% - 3,8%, *S. agalactiae* - у 0% - 1,5%, *S. aureus* - у 0% - 1,3% пациенток.

Учитывая доминирующее положение *E. coli*, в структуре возбудителей неосложненных форма внебольничных ИМП, этот уропатоген представляет наибольший интерес для мониторинга антибиотикорезистентности. Данные по частоте выделения резистентных (R) и нечувствительных (I+R) штаммов

уропатогенной *E.coli* к антимикробным препаратам на разных этапах исследования, представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, у пациентов с неосложненными ИМП на протяжении всего периода наблюдения отмечается высокая частота выделения резистентных штаммов *E. coli* к ампициллину (33,1% - 41,5%) и ко-тримоксазолу (19,3% - 26,2%). Можно выделить два пероральных антимикробных препарата к которым отмечается стабильно низкий уровень резистентности - нитрофурантоин (0% - 1,9%) и фосфомицину (0%). Пероральный цефалоспориин III поколения цефиксим, который изучался в ходе 3 и 4 этапов исследования, также продемонстрировал высокую активность - не было выделено ни одного устойчивого штамма.

Основной тенденцией, выявленной для нефторированных и фторированных хинолонов является рост доли резистентных штаммов в течение периода проведения этапов исследования. Так к индикаторному фторхинолону ципрофлоксацину уровень резистентности менялся на 1, 2, 3 и 4 этапах исследования - 2,2%, 3,6%, 4,8% и 10,0%, соответственно. Сходная динамика была установлена для норфлоксацина - 2,6%, 4,2%, 4,8% и 12,7%, соответственно. Значения резистентности для нефторированного хинолона, налидиксовой кислоты, были более высокими - 9,6%, 8,9%, 19,9%, для 2, 3 и 4 этапов исследования, соответственно. Данные по левофлоксацину собирали только в

Таблица 2. Структура возбудителей инфекций мочевыводящих путей у амбулаторных пациентов, установленная на разных этапах исследования

Table 2. Structure of pathogens causing urinary tract infections in outpatients, established at different stages of the research

Возбудитель <i>Pathogens</i>	Этапы исследования UTIAP <i>Stages of UTIAP research</i>			
	1	2	3	4
<i>E. coli</i>	90,6	76,2	73,9	72,4
<i>K. pneumoniae</i>	6,4	4,8	4,4	5,3
<i>Klebsiella spp.</i>	1,0	0,3	0	0,7
<i>P. aeruginosa</i>	0	3,8	0	1,9
<i>P. mirabilis</i>	1,0	1,8	2	2,5
<i>Enterobacter spp.</i>	0	0,5	1,4	0,9
<i>S. aureus</i>	0	1,3	1	0,3
КНС/CNS	0	2,3	8,9	2,6
<i>S. agalactiae</i>	0	1,5	0	0,9
<i>E. cloacae</i>	0	1,0	0	0
<i>E. faecalis</i>	0	1,0	1,4	2,1
<i>Enterococcus spp.</i>	0	0,8	1	1
Другие /Other	0	2,7	3	5,4

Примечания: КНС – коагулазонегативные стафилококки.

Comments: CNS - coagulase-negative staphylococci.

Таблица 3. Частота выделения резистентных (R) и нечувствительных (I+R) штаммов уропатогенной *E. coli* к антимикробным препаратам на разных этапах исследования
Table 3. Isolation's frequency of resistant (R) and insensitive (I + R) strains of uropathogenic *E. coli* against antimicrobial agents at different stages of the research

Антибиотик <i>Antibiotic</i>	Этапы исследования <i>Stages of research</i>							
	1		2		3		4	
	I+R, %	R, %	I+R, %	R, %	I+R, %	R, %	I+R, %	R, %
Ампициллин <i>Ampicillin</i>	33,3	33,3	0	42,3	33,9	33,1	42,7	41,5
Амоксициллин + клавулановая к-та <i>Amoxicillin + clavulanic acid</i>					12,1	0,8	17,5	2,7
Цефиксим <i>Cefixim</i>					0	0	0	0
Ко-тримоксазол <i>Co-trimoxazole</i>	20,8	19,3	23,8	23,1	19,4	19,4	29,1	26,2
Налидиксовая к-та <i>Nalidixic acid</i>			5,5	9,6	8,9	8,9	19,9	19,9
Норфлоксацин <i>Norfloxacin</i>	2,6	2,6	4,2	4,2	4,8	4,8	12,7	12,7
Ципрофлоксацин <i>Ciprofloxacin</i>	2,6	2,2	3,6	3,6	4,8	4,8	11,1	10,0
Левифлоксацин <i>Levofloxacin</i>					4,8	4,8	11,1	10,0
Нитроксолин <i>Nitroxoline</i>	94,1	0	89,4	0				
Нитрофурантоин <i>Nitrofurantoin</i>	2,9	1,4	5,8	1	0	0	2,1	1,9
Фосфомицин <i>Phosphomycin</i>					0	0	0	0

Примечания: I+R – умереннорезистентные штаммы + резистентные, R – резистентные штаммы.

Comments: I + R - moderately resistant strains + resistant, R - resistant strains.

ходе 3 и 4 этапов, и они не отличаются от таковых для ципрофлоксацина.

Данные по резистентности *E. coli* к амоксициллину/клавуланату собирали на 3 и 4 этапах исследования. Устойчивые штаммы были выделены в 0,8% - 2,7% случаев, однако, необходимо отметить, что имеет место высокая частота выделения штаммов, умеренно-резистентных к амоксициллину/клавуланату – 12,1% и 17,5%, соответственно, на 3 и 4 этапах исследования. Таким образом частота нечувствительных к амоксициллину/клавуланату штаммов составила 12,9% и 20,2%. Представляет собой интерес сравнения разных этапов исследования УТИАР с другими эпидемиологическими исследованиями возбудителей ИМП, проведенными в Российской Федерации. Наибольший интерес для сравнения представляют исследования ARESC и DARMIS, в ходе которых, в том числе, собирались данные по неосложненным амбулаторным ИМП (таблица 4).

Как видно из таблицы 4, данные полученные в исследованиях ARESC и DARMIS в основном подтверждают тенденции, выявленные в ходе четырех этапов исследования УТИАР. Протестированные антимикробные препараты можно разделить на 3 группы. К первой группе относятся антибиотики, уровень резистентности к которым стабильные и превышает 20% – ампициллин и ко-тримоксазол. Согласно сложившимся в настоящее время критериям, такие препараты не могут рассматриваться как препарат выбора для терапии неосложненных ИМП [6]. Выявление высокого уровня резистентности уропатогенной *E. coli* к ко-тримоксазолу и ампициллину, у амбулаторных пациентов в России, явился отражением тенденции, характерной практически для всех стран. Например, в США за период с 1989-91 гг. по 1995-97 гг., частота выделения устойчивых к ампициллину и ко-тримоксазолу штаммов возросла с 29% и 7% до 35% и 18%, соответственно [4, 5] и достигает в настоящее время 50% [9]. Аналогичные данные получены

Таблица 4. Динамика выделения штаммов *E.coli*, резистентных к основным пероральным антимикробным препаратам, выделенных от пациентов с неосложненными внебольничными ИМП в России**Table 4.** Isolation's dynamics of *E. coli* strains resistant to the main oral antimicrobial drugs isolated from patients with uncomplicated community-acquired UTI in Russia

Исследование Research	UTIAP-1	UTIAP-2	UTIAP-3	ARESC ¹	UTIAP-4	DARMIS ²
Год проведения Year of holding	1998	2001	2005	2006	2009	2011
Ампициллин <i>Ampicillin</i>	33,3	42,3	33,1	43,4	41,5	58
Амоксициллин + клавулановая к-та <i>Amoxicillin + clavulanic acid</i>			0,8	3,9	2,7	27,2
Цефиксим <i>Cefixim</i>			0		0	5,5
Ко-тримоксазол <i>Co-trimoxazole</i>	19,3	23,1	19,4	30,6	26,2	21,8
Налидиксовая к-та <i>Nalidixic acid</i>		9,6	8,9	17,2	19,9	14,8
Норфлоксацин <i>Norfloxacin</i>	2,2	3,6	4,8	12,9	10,0	10,9
Ципрофлоксацин <i>Ciprofloxacin</i>	1,4	1	0	1,3	1,9	1,6
Левифлоксацин <i>Levofloxacin</i>			0	0,3	0	1,6

Примечания: 1 - Данные исследования ARESC приведены по [7], 2 – данные исследования DARMIS приведены по [8].**Comments:** 1 - Data from the ARESC study are given in [7], 2 - data from the DARMIS study are given in [8].

в европейских странах и Канаде [10]. Очевидно, этот факт отражает длительное и повсеместное использование этих антибиотиков не только для лечения ИМП, но и при других заболеваниях, прежде всего, при инфекциях дыхательных путей. Особенно важен, на наш взгляд, в формировании высокого уровня устойчивости, фактор безрецептурного отпуска антибиотиков в России и бесконтрольное использование этой группы препаратов населением [11].

Во вторую группу препаратов можно отнести антибиотики, обладающие высокой микробиологической активностью в отношении *E. coli* – нитрофурантоин, цефалоспорины III поколения (цефиксим), фосфомицин. Данные исследований UTIAP хорошо коррелируют с данными ARESC и DARMIS в части сравнения данных по резистентности *E. coli* к нитрофурантоину и фосфомицину и показывают низкий уровень устойчивости к этим препаратам. В то же время, значения резистентности, выявленные в исследовании DARMIS для цефиксима несколько выше, чем в исследовании UTIAP – 5,5% и 0%, соответственно.

Значительное расхождение найдено при сравнении значений резистентности *E. coli* к амоксициллину клавуланату, так, в исследованиях UTIAP-3, ARESC и UTIAP-4 уровни резистентности колебались от 0,8%, до 3,9%, в то время, как в исследовании DARMIS устойчивость к амоксициллину клавуланату составила 27,2%.

В третью группу можно отнести препараты, уровень резистентности к которым динамично изменяет-

ся, это прежде всего фторированные и нефторированные хинолоны. Из таблицы 4 видно, что резистентность уропатогенных штаммов *E.coli* к налидиксовой кислоте и ципрофлоксацину в России последовательно нарастают и преодолели критическую отметку в 10%.

Выводы

1. Основным возбудителем неосложненных ИМП у амбулаторных пациентов в России на протяжении 1998-2009 годов является *E.coli*, которая выделялась у 72,4%-90,6% пациенток. Другие патогены встречаются значительно реже. Так, *K. pneumoniae* обнаруживалась у 4,4%-6,4%, *P. mirabilis* - у 1,0%-2,5%, коагулазонегативные стафилококки (КНС) - у 0-8,9%, *P. vulgaris* - у 0,3%, *P. aeruginosa* – у 0% - 3,8%, *S. agalactiae* – у 0% - 1,5%, *S.aureus* – у 0% - 1,3% пациенток.
2. На протяжении 1998-2009 годов в России определяется высокая резистентность штаммов *E.coli*, выделенных неосложненных ИМП к ампициллину (33,1% - 41,5%) и ко-тримоксазолу (19,3% – 26,2%). В течение периода наблюдения выявлен является рост доли резистентных штаммов нефторированных и фторированных хинолонов. Для ципрофлоксацина уровень резистентности изменился с 2,2% до 10,0%.
3. Устойчивые к амоксициллину/клавуланату штаммы выделялись редко - в 0,8% - 2,7% случаев, однако, установлена высокая частота выделения умеренно-резистентных штаммов – 12,1% - 17,5%.

4. В настоящее время высокой активностью против возбудителей неосложненных ИМП обладают следующие пероральные антимикробные препараты: цефалоспорины III поколения (цефиксим), нитро-

фурантоин, фосфомицин, частота выделения устойчивых штаммов к ним составила 0%, 0-1,9% и 0%, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2010;122(6):7-15 DOI: 10.3810/pgm.2010.11.2217
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the infectious diseases society of America and the European society for microbiology and infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-e20. DOI: 10.1093/cid/ciq257
3. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, T. Cai, F. Bruyère, S.E. Geerlings, B. Köves, F. Wagenlehner, Guidelines Associates: A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. EAU Guidelines on Urological Infections. Edition presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 2018.
4. Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. The role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections in areas with high rates of fluoroquinolone-resistant uropathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1699-1704 DOI: 10.1007/s10096-011-1457-x
5. Tratselas A, Iosifidis E, Ioannidou M, et al. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:707-710
6. Kahlmeter G, Ahman J, Matuschek E. Antimicrobial resistance of Escherichia coli causing uncomplicated Urinary Tract Infections: A European update for 2014 and comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis Ther.* 2015;4(4):417-423. DOI: 10.1007 / s40121-015-0095-5
7. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(5):407-413. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012
8. 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):280-303.
9. Nicolle LE. Update in adult Urinary Tract Infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(6):552-560. DOI: 10.1007/s11908-011-0212-x
10. Stone L. Which antibiotics for UTI? *Nat Rev Urol.* 2018;15(7):396 DOI: 10.1038/s41585-018-0022-0
11. Agodi A, Auxilia F, Barchitta M, et al. Antibiotic consumption and resistance: results of the SPIN-UTI project of the GISIO-SItI. *Epidemiologia e prevenzione.* 2015;39(4 Suppl 1):94-98.

Сведения об авторе

Рафальский Владимир Витальевич – д.м.н., профессор, заведующий курсом клинической фармакологии, директор Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. Иммануила Канта» Минобрнауки РФ.
ORCID iD: 0000-0002-2503-9580
e-mail: v.rafaleskiy@mail.ru

REFERENCES

1. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2010;122(6):7-15 DOI: 10.3810/pgm.2010.11.2217
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the infectious diseases society of America and the European society for microbiology and infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-e20. DOI: 10.1093/cid/ciq257
3. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, T. Cai, F. Bruyère, S.E. Geerlings, B. Köves, F. Wagenlehner, Guidelines Associates: A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. EAU Guidelines on Urological Infections. Edition presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 2018
4. Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. The role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections in areas with high rates of fluoroquinolone-resistant uropathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1699-1704 DOI: 10.1007/s10096-011-1457-x
5. Tratselas A, Iosifidis E, Ioannidou M, et al. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:707-710
6. Kahlmeter G, Ahman J, Matuschek E. Antimicrobial resistance of Escherichia coli causing uncomplicated Urinary Tract Infections: A European update for 2014 and comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis Ther.* 2015;4(4):417-423. DOI: 10.1007 / s40121-015-0095-5
7. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(5):407-413. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012
8. Palagin IS, Sukhorukova MV, Dehnic AV, Eidelshstein MV, Shevelev AN, Grinev AV, Perepanova TS, Kozlov RS, "DARMIS". Research group. Current State of Antibiotic Resistance of Pathogens Causing Community Acquired Urinary Tract Infections in Russia: «DARMIS» Study (2010–2011). *Klin microbial antimicrobial chemother.* 2012;14(4): 280-303. (In Russ.)
9. Nicolle LE. Update in adult Urinary Tract Infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(6):552-560. DOI: 10.1007/s11908-011-0212-x
10. Stone L. Which antibiotics for UTI? *Nat Rev Urol.* 2018;15(7):396 DOI: 10.1038/s41585-018-0022-0
11. Agodi A, Auxilia F, Barchitta M, et al. Antibiotic consumption and resistance: results of the SPIN-UTI project of the GISIO-SItI. *Epidemiologia e prevenzione.* 2015;39(4 Suppl 1):94-98.

Information about the author

Vladimir V. Rafalsky – M.D., Ph.D. (M), Full Professor; Head of the Course of Clinical Pharmacology, Director of the Center for Clinical Research, Immanuel Kant Baltic Federal University. ORCID iD: 0000-0002-2503-9580
e-mail: v.rafaleskiy@mail.ru