

*На правах рукописи*

ХАЙКИНА Елена Витальевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ  
ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2006

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

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

Доктор медицинских наук, доцент Решедько Галина Константиновна

**НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:**

Доктор медицинских наук, профессор Новиков Владимир Иванович

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

Доктор медицинских наук, профессор Сидоренко Сергей Владимирович

Доктор медицинских наук, профессор Ушкалова Елена Андреевна

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится "26" июня 2006 г. в 13 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 "25" мая 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Яйленко А. А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) являются наиболее часто встречающимися инфекционными поражениями у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Все ИМВП у пациентов с сахарным диабетом трактуются как осложненные, в большинстве случаев (75-80%) поражаются верхние отделы мочевыводящих путей. Неадекватно назначенная антибактериальная терапия способствует высокому риску развития рецидивов и осложнений ИМВП, таких как апостематозный пиелонефрит, абсцесс почки, эмфизематозные поражения мочевыводящих путей (Хопельман А., 2000).

Оптимальным для подтверждения диагноза ИМВП и выбора адекватной антибактериальной терапии является проведение бактериологического исследования мочи, включающего в себя выделение возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам. Однако продолжительность такого исследования составляет, как правило, 48-72 ч. В связи с чем антибактериальная терапия пациентов с ИМВП практически всегда назначается эмпирически. Основой для выбора «стартового» антибиотика могут служить локальные (региональные) данные о структуре возбудителей ИМВП у данной категории пациентов и их чувствительности к антимикробным препаратам (Ronald A., 2001).

Высокий риск рецидивов и развития осложнений ИМВП у пациентов с сахарным диабетом, возможная декомпенсация состояния углеводного обмена на фоне инфекции требует проведения квалифицированных диагностических мероприятий и своевременной адекватной антибактериальной терапии ИМВП. Поэтому уровень знаний врачей различных специальностей в ключевых вопросах тактики ведения пациентов с ИМВП на фоне сахарного диабета является отправной точкой эффективности лечения данного типа инфекций.

Как показывает практика, уровень знаний врачей в вопросах терапии осложненных ИМВП, и в частности на фоне сахарного диабета, зачастую не соответствует должному уровню для оказания квалифицированной медицинской помощи. Однако истинные данные о степени информированности врачей в данной области медицины не известны. В то же время следует помнить, что именно эта категория информации является определяющей при планировании обучающих программ в рамках высшего и последипломного образования врачей различных специальностей.

Таким образом, в настоящее время для адекватной терапии пациентов с ИМВП на фоне сахарного диабета существует необходимость как в получении данных о фармакодинамических параметрах антибиотиков в отношении основных возбудителей, так и в оценке квалификации врачей.

Полученные в ходе исследования данные позволят выявить ошибки в тактике ведения пациентов и разработать принципы выбора антибиотиков для терапии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом.

### **Цель исследования**

Разработать рекомендации по оптимизации эмпирической антибактериальной терапии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом на основании данных фармакоэпидемиологического исследования и анализа фармакодинамических параметров антибиотиков.

### **Задачи исследования**

1. Изучить и оценить представления врачей об этиологии и тактике лечения ИМВП у пациентов с сахарным диабетом.

2. Обследовать пациентов с ИМВП на фоне сахарного диабета, госпитализированных в эндокринологическое и урологическое отделения Смоленской областной клинической больницы с целью определения структуры возбудителей у данной группы пациентов.

3. Исследовать чувствительность возбудителей ИМВП, развившихся на фоне сахарного диабета, к современным антимикробным препаратам.

4. Разработать рекомендации по рациональному выбору препаратов для эмпирической антимикробной терапии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом.

### **Научная новизна исследования**

Впервые:

- в России проведено фармакоэпидемиологическое исследование терапии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом: изучены представления врачей об этиологии и тактике лечения ИМВП на фоне сахарного диабета;
- изучена структура возбудителей ИМВП у пациентов с сахарным диабетом в г. Смоленске и Смоленской области;

- изучены фармакодинамические параметры антибиотиков в отношении возбудителей ИМВП на фоне сахарного диабета с использованием стандартизованных микробиологических методов
- выявлены антибиотики, наиболее активные в отношении основных возбудителей ИМВП на фоне сахарного диабета.

### **Практическая ценность работы**

1. Выявлены основные ошибки врачей при выборе антибактериальных препаратов для терапии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом.
2. На основании изучения фармакодинамических параметров антибиотиков определены наиболее активные антибактериальные препараты для терапии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом.
3. Разработаны предложения по оптимизации эмпирической антибактериальной терапии ИМВП на фоне сахарного диабета.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Сложившаяся тактика применения антибиотиков при ИМВП на фоне сахарного диабета во многих случаях не соответствует современным рекомендациям и нуждается в оптимизации.
2. Основными возбудителями ИМВП у пациентов с сахарным диабетом являются грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, а среди них *Escherichia coli*.
3. Препаратами для эмпирической терапии ИМВП на фоне сахарного диабета являются фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в работе врачей урологов, эндокринологов и клинических фармакологов ЛПУ г. Смоленска и Смоленской области, г. Калуги, г. Брянска. Основные положения работы излагаются на лекциях и семинарах при проведении занятий со студентами, интернами, ординаторами и врачами на кафедре клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии (СГМА), на семинарах Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

## **Апробация работы**

Результаты исследования представлены на конференции МАКМАХ «Современная антимикробная химиотерапия» (Смоленск, 2005); на 33 конференции молодых ученых СГМА (Смоленск, 2005), VII Международной конференции МАКМАХ «Антимикробная терапия» (Москва, 2005), на Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2006), 16 Европейском конгрессе по химиотерапии (Ницца, Франция, 2006), совместном заседании кафедр клинической фармакологии, фармакологии, микробиологии, терапии ФПК и ППС, урологии, эндокринологии, факультетской хирургии и НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии (Смоленск, 2006).

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 – в центральной печати, 1 – в зарубежной.

## **Структура и объём работы**

Диссертация изложена на 115 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, результатов и обсуждения полученных данных, заключения, выводов и научно-практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 11 рисунками, имеет 2 приложения. Список литературы состоит из 142 источников, из них – 28 отечественных и 114 иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Настоящее исследование состояло из 2 частей:

- I. *фармакоэпидемиологическая*: анкетирование врачей по вопросам этиологии и терапии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом;
- II. *клинико-микробиологическая*: обследование госпитализированных пациентов с ИМВП на фоне сахарного диабета с целью выявления основных возбудителей и спектра их чувствительности к антибиотикам.

## *I. Анкетирование врачей*

Анкетирование врачей производилось на базе поликлиник и областных больниц г. Смоленска, г. Калуги и г. Брянска за период с сентября по декабрь 2005 г. Участие в опросе принимали врачи урологи, эндокринологи, терапевты. Анкетирование являлось добровольным и анонимным. Каждому специалисту предлагалось заполнить специально разработанную анкету, содержащую вопросы об этиологии и тактике ИМВП. Полученные в ходе анкетирования данные подвергались анализу, в ходе которого определялось число правильных ответов на вопрос из всех потенциально возможных правильных ответов. Отдельно проводилась оценка уровня знаний респондентов об этиологии и тактике лечения ИМВП у пациентов с сахарным диабетом.

## *II. Исследование структуры возбудителей ИМВП и спектра их чувствительности к антибиотикам у пациентов с сахарным диабетом*

Обследование пациентов с ИМВП на фоне сахарного диабета с целью изучения структуры основных возбудителей и чувствительности их антимикробным препаратам было проведено на базе урологического и эндокринологического отделений Смоленской областной клинической больницы в период с 2003 по 2005 гг.

В исследование включались взрослые пациенты обоего пола с внебольничными клинически выраженными ИМВП или бессимптомной бактериурией, страдающие сахарным диабетом 1 или 2 типа. Полученные данные заносились в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК).

Диагноз сахарного диабета был подтвержден повышением уровня глюкозы крови в, как минимум, двух исследованиях более 11,1 ммоль/л.

С целью установления этиологически значимого микроорганизма всем пациентам проводили микробиологическое исследование средней порции утренней свободно выпущенной мочи.

Изучение фармакодинамических параметров антибиотиков было проведено путем определения чувствительности выделенных возбудителей ИМВП к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму, цефотаксиму, цефтазидиму, цефоперазону/сульбактаму, цефепиму, имипенему, гентамицину, нетилмицину, амикацину, налидиксовой кислоте, ципрофлоксацину, норфлоксацину, левофлоксацину, нитрофурантоину, ко-тримоксазолу.

Определение чувствительности методом двойных серийных разведений в агаре с использованием среды Мюллера-Хинтон (BBL, США) и интерпретация результатов определения чувствительности проводились в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США, 2004 г.). Контроль качества определения чувствительности к антибиотикам осуществлялся с использованием контрольных штаммов: *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213 и *E. faecalis* ATCC 29212.

#### *Статистические методы анализа данных*

При анализе полученных данных описательная статистика была представлена следующими параметрами:

для количественных переменных – количество, среднее арифметическое (Mean), стандартное отклонение (STD), медиана (Median), максимум (Max), минимум (Min), верхняя (75%) и нижняя квартиль (25%);

для качественных переменных – частота и относительная частота (%).

Все статистические тесты выполнялись для двустороннего 5% уровня статистической значимости. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, и равенству дисперсий проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Excel для Windows XP. Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SAS версия 8.2 для Windows (SAS Institute, США). Обработка данных и анализ результатов микробиологических исследований были проведены с использованием программ Excel для Microsoft Windows XP и M-Lab (НИИАХ).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### *I. Анкетирование врачей*

##### **1. Общая характеристика респондентов**

В опросе приняли участие 105 врачей, из них 40 (38,1%) урологов, 40 (38,1%) – эндокринологов и 25(23,8%) – терапевтов. Профессиональный стаж 37 из 105 (35,2%) специалистов составил 5-10 лет, 25 (23,8%) опрошенных проработали по своей специальности 10-20 лет, у 20 (19%) респондентов – более 20 лет, у 22 (21%) – менее 5 лет. При заполнении анкеты 44 (41,9%) специалиста указали, что проходили обучение особенностям ведения пациентов ИМВП на фоне диабета в рамках циклов повышения квалификации.

## 2. Представления врачей об этиологии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом

Среди возбудителей ИМВП у пациентов сахарным диабетом респонденты наиболее часто указывали *E.coli* – 95/225 (42,8%) упоминаний и другие энтеробактерии – 33/222 (15%). Однако наряду с *Enterobacteriaceae* в качестве этиологически значимых микроорганизмов указывались *S.aureus* – 22/222 (9,9%) и *P.aeruginosa* - 20/222 (9%), *Candida spp.* – 17/222 (7,7%), хламидии – 10/222 (4,5%). В 11,1% упоминаний в качестве возбудителей ИМВП указывались другие микроорганизмы, такие как *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, микобактерии (рис.1).

По мнению большинства (77,1%) специалистов ИМВП при сахарном диабете имеют полимикробную этиологию.

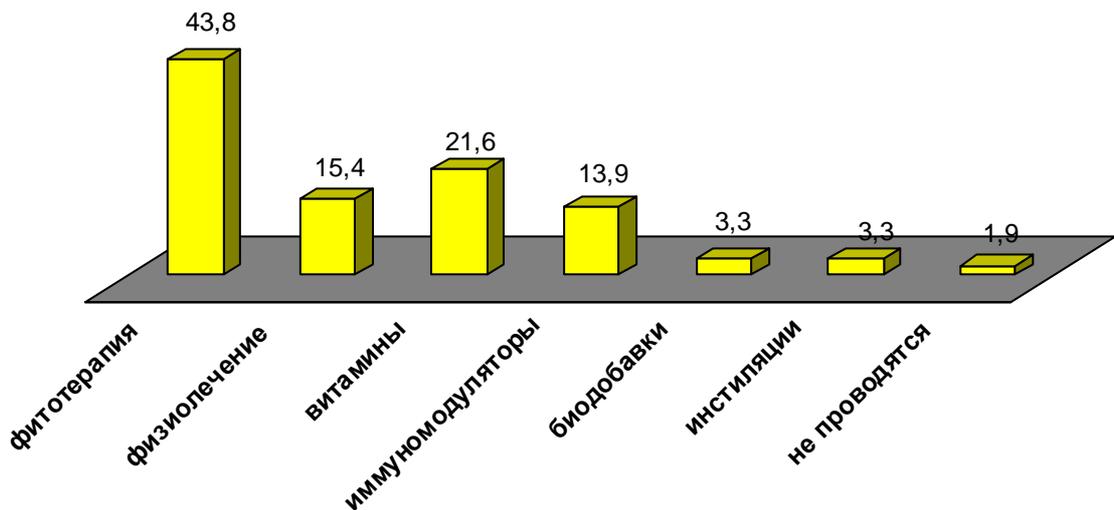


Рис. 1. Основные возбудители ИМВП на фоне сахарного диабета (частота упоминания %)

## 3. Необходимость антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии при сахарном диабете

Большинство респондентов 78/105(72,8%) считают необходимым проведение антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии на фоне сахарного диабета. Выявлено различие в оценке целесообразности лечения бессимптомной бактериурии в зависимости от специальности респондентов: 65% урологов и 80% эндокринологов и терапевтов рекомендуют антибиотики в этом случае.

#### 4. Антибактериальная терапия пиелонефрита у пациентов с сахарным диабетом (ответы респондентов)

В качестве препаратов выбора для лечения пиелонефрита у пациентов сахарным диабетом наиболее часто указывались фторхинолоны: цiproфлоксацин – 85/523 (16,3%) упоминаний, норфлоксацин 59/523 (11,3%) и амоксициллин/клавуланат – 49/523 (9,4%). Реже отмечали цефалоспорины: цефотаксим 38/523 (7,3%), цефазолин 34/523 (6,5%); аминогликозиды: гентамицин 36/523 (6,9%) и амикацин 24/523 (4,6%); аминопенициллины: амоксициллин и ампициллин по 29/523 (5,5%); хинолоны I поколения 26/523 (5%). В 21,7% случаев респонденты указывали другие антибиотики в качестве препаратов выбора для лечения пиелонефрита (рис 2).

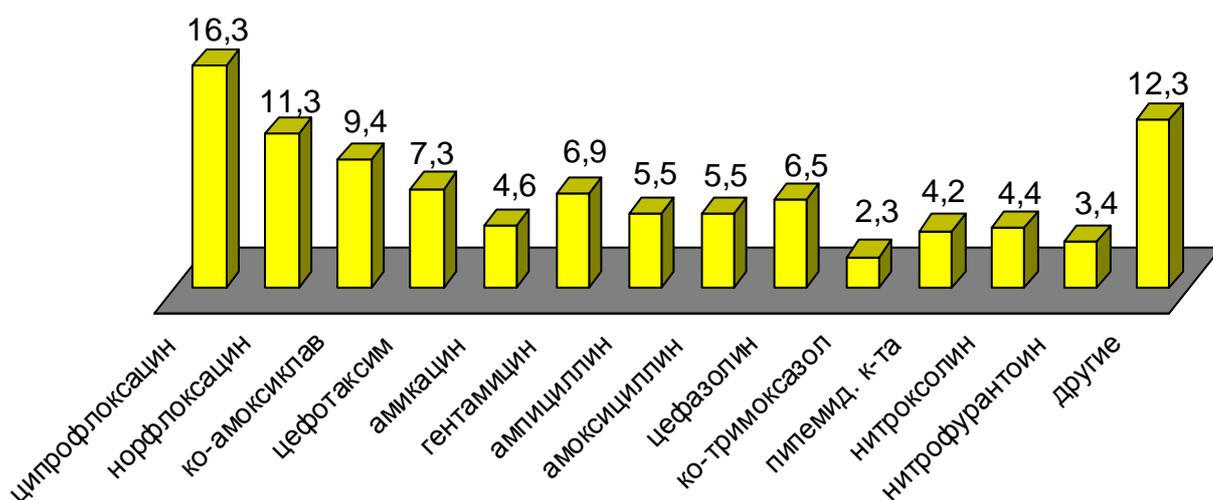


Рис. 2. Препараты выбора для лечения пиелонефрита на фоне сахарного диабета (частота упоминания %)

Необходимо отметить различия в ответах опрошенных врачей в зависимости от специальности. Так, урологи чаще, чем другие специалисты рекомендуют для лечения пиелонефрита у пациентов сахарным диабетом аминогликозиды – 14,6 % упоминаний, тогда как терапевты – 10,2%, а эндокринологи – 7,8% всех упомянутых антибиотиков. Терапевты в 14,1% случаев, а эндокринологи в 11,6% предпочли в качестве препаратов выбора для лечения пиелонефрита хинолоны I поколения и нитроксолин, тогда как урологи упоминали эти препараты только в 6% случаев. Отвечая на вопрос о предпочти-

тельном пути введения антибиотиков при пиелонефрите на фоне сахарного диабета, 46/105 (43,8%) респондентов отметили внутримышечный, 38/105 (36,2%) – пероральный путь и 21/105 (20%) – внутривенный. При этом урологи отдавали предпочтение внутримышечному и внутривенному пути введения (40,6% и 32,8%, соответственно), эндокринологи – пероральному и внутримышечному (41% и 39,3% соответственно), тогда как терапевты – внутримышечному (67,5%).

подавляющее большинство (85,7%) респондентов указали на необходимость проводить лечение пиелонефрита у пациентов с сахарным диабетом в условиях стационара. Однако, по мнению 15/105 (14,3%) опрошенных возможно ведение этой группы пациентов амбулаторно.

Антибактериальную терапию острого пиелонефрита на фоне сахарного диабета 49/105 (46,7%) специалистов считают необходимым проводить в течение 7-10 дней, 47/105 (44,8%) – в течение 14-28 дней и 9/105 (8,6%) – более 28 дней.

Имеются различия в определении срока лечения антибиотиками пиелонефрита в зависимости от специальности респондентов. Так, большинство (60%) урологов предлагают проводить антибактериальную терапию в течение 14-28 дней, в то время как 56% терапевтов и 52,5% эндокринологов считают достаточным курс антибиотикотерапии в течение 7-10 дней.

#### **5. Антибактериальная терапия цистита у пациентов с сахарным диабетом (ответы респондентов).**

При лечении острого цистита у пациентов с сахарным диабетом большинство респондентов отдадут предпочтение ципрофлоксацину 80/472 (16,9%), норфлоксацину – 66/472 (14%) упомянутых антибиотиков. Среди других антибиотиков часто рекомендуются аминогликозиды и цефалоспорины – по 51/472 (10,8%) всех упомянутых препаратов, аминопенициллины – 46/472 (9,8%), амоксициллин/клавуланат – 38/472 (8,1%) хинолоны I поколения – 29/472 (6,2%) всех упомянутых антибиотиков.

Длительность антибактериальной терапии острого цистита, по мнению 66/105 (62,9%) опрошенных должна составлять 7 дней. Трехдневный курс терапии антибиотиками считают достаточным 22/105 (20,9%) респондентов. На необходимость проведения антибактериальной терапии острого цистита у пациентов с сахарным диабетом в течение 14 дней указали 17/105 (16,2%) специалистов.

### 6. Дополнительные методы лечения ИМВП при сахарном диабете.

Отвечая на вопрос о назначении дополнительных методов лечения ИМВП пациентам с сахарным диабетом, респонденты наиболее часто упоминали фитотерапию 91/208 (43,8), витамины – 45/208 (21,6%), физиолечение – 32/208 (15,4%), иммуномодулирующие препараты – 29/208 (13,9%). При этом эндокринологи отдавали предпочтение назначению фитотерапии (50%) и витаминов (25%), терапевты – фитотерапии (45,5%), физиолечению (20,5%), тогда как урологи наряду с назначением фитотерапии (38%) и витаминов (20,7%) в большей степени, чем другие специалисты склонны рекомендовать иммуномодуляторы (19,6%).

Только 4 из 105 (1,9%) опрошенных не считают необходимым назначение наряду с антибиотиками других дополнительных методов лечения (рис. 3).

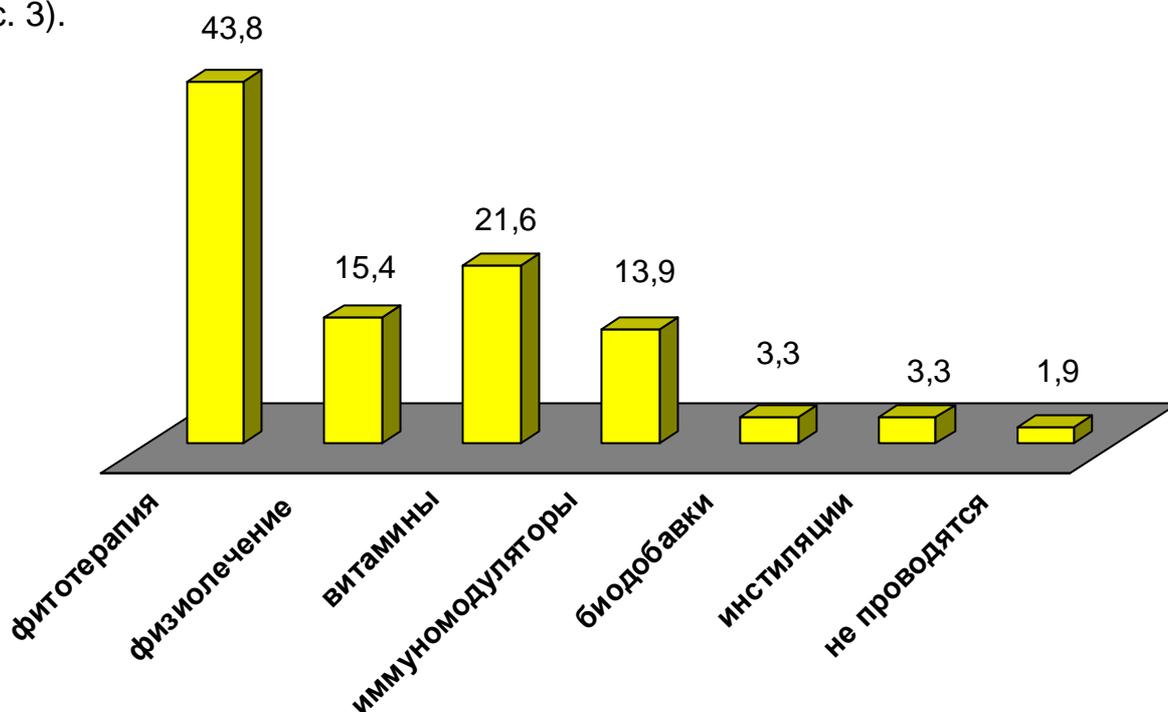


Рис. 3. Дополнительные методы лечения ИМВП на фоне сахарного диабета (частота упоминания %)

### 7. Оценка уровня знаний респондентов

При оценке уровня знаний респондентов получены следующие результаты. Среднее количество правильных ответов составило  $7,3 \pm 2,6$  (52,1%) из 14 возможных, при этом у урологов данный показатель составлял в среднем  $8,9 \pm 1,9$  (63,6%) правильных ответов, у эндокринологов –  $6,6 \pm 2,2$  (47,1%) правильных ответов, а у терапевтов –  $5,7 \pm 2,7$  (40,7%) (рис.4).

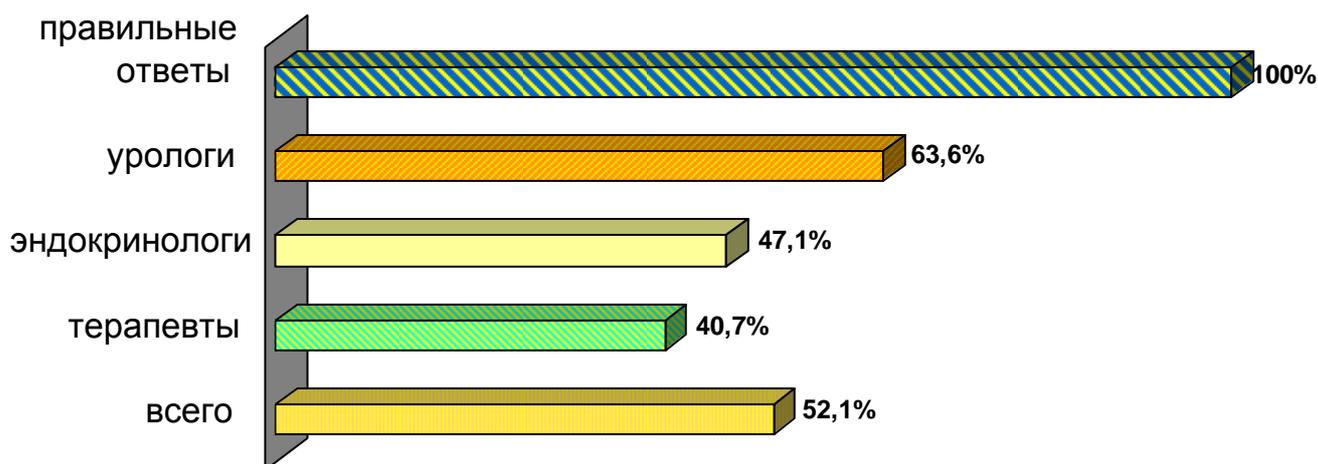


Рис. 4. Оценка уровня знаний респондентов

Отмечалось достоверное различие в количестве правильных ответов среди урологов и респондентов других специальностей. Так, общий уровень знаний об этиологии и тактике ведения пациентов с ИМВП на фоне сахарного диабета выше среди урологов, чем среди эндокринологов и терапевтов ( $p < 0.0001$ ).

Среднее количество правильных ответов, указанных эндокринологами выше, чем у терапевтов, однако данное различие не являлось статистически значимым ( $p = 0,06816$ ). Количество правильных ответов значимо не различалось в зависимости от длительности профессиональной деятельности респондентов ( $p > 0,05$ ).

## II. Исследование структуры и чувствительности к антибиотикам возбудителей ИМВП у пациентов с сахарным диабетом

### 1. Общая характеристика пациентов

В исследование было включено 130 пациентов с ИМВП на фоне сахарного диабета, находившиеся на стационарном лечении в урологическом или эндокринологическом отделении СОКБ в 2003-2005 гг. В связи с тем, что в дальнейшем при обследовании пациентов возбудитель был выделен из мочи у 105 из 130 пациентов (80,8%) для анализа использовались (принимались за 100%) данные по 105 пациентам. Среди включенных в анализ 75 пациентов (71,4 %) имели симптоматические ИМВП и 30 пациентов (28,6%) – бессимптомную бактериурию (табл. 1). Причем поражение верхних отделов ИМВП отмечалось у 66 пациентов из 105 пациентов (62,8%).

Нозологическая структура ИМВП в анализируемой популяции

<b>Нозологическая форма</b>	<b>Количество пациентов</b>
<b>1. Клинически выраженные ИМВП</b>	
- острый цистит	3
- хронический цистит, стадия обострения	6
- хронический пиелонефрит, стадия обострения	59
- острый пиелонефрит	7
<b>2. Бессимптомная бактериурия</b>	30
<b>Всего</b>	105

В исследование вошли пациенты мужского и женского пола, среди них 10 мужчин и 95 женщин. Бессимптомная бактериурия отмечалась только среди женщин. Во всех случаях ИМВП у мужчин был диагностирован пиелонефрит. Минимальный возраст пациентов составил 18 лет, максимальный – 85 лет. Средний возраст пациентов оказался равным  $53,58 \pm 16,02$  лет ( $M \pm SD$ ).

Сахарным диабетом 1 типа страдали 35 человек (33,3%), сахарным диабетом 2 типа – 70 человек (66,7%). Длительность заболевания сахарным диабетом менее 5 лет, 5-10 лет и более 15 лет имели по 28 пациентов (26,7%), а стаж диабета 11-15 лет отмечался у 21 пациента (20%). У 4 пациентов с ИМВП сахарный диабет был выявлен впервые. Легкое течение диабета отмечалось в 5 случаях (5%), тяжелое – у 40 пациентов (38%), остальные 60 пациентов (57%) имели среднюю степень тяжести сахарного диабета (табл.2).

На момент развития ИМВП состояние декомпенсации сахарного диабета наблюдалось у 42 пациентов (40%), причем у 18 из 35 (51%) пациентов, страдающих 1 типом диабета, декомпенсация сопровождалась кетонурией и кетоацидозом. Остальные 63 пациента (60%) находились в состоянии субкомпенсации сахарного диабета.

## Характеристика сахарного диабета у обследованных пациентов

Критерии сахарного диабета	Пациенты	
	количество	%
Тип сахарного диабета		
1 тип	35	33,3
2 тип	70	66,7
Стаж сахарного диабета		
менее 5 лет	28	26,7
5-10 лет	28	26,7
11-15 лет	21	20
более 15 лет	28	26,7
Степень тяжести сахарного диабета		
легкая	5	5
средняя	60	57
тяжелая	40	38
Компенсация сахарного диабета		
состояние субкомпенсации	63	60
состояние декомпенсации	42	40

Среди осложнений сахарного диабета у 48 (46%) пациентов отмечалась диабетическая нефропатия, в стадии макроальбуминурии, ХПН имели 13 обследованных пациентов (12%). Сопутствующую мочекаменную болезнь имели 25 из 105 пациентов (24%). Инструментальные урологические вмешательства, операции с постановкой мочевого катетера проводились в течение последнего года 7 (7%) пациентам. Рецидивы ИМВП в анамнезе отмечались у 43 пациентов (41%).

## 2. Характеристика выделенных возбудителей

В анализ было включено 105 из 130 обследованных пациентов, у которых из мочи был выделен возбудитель. У всех 105 пациентов (100%) в диагностически значимом титре был выделен 1 микроорганизм из мочи, для тестирования и изучения чувствительности к антимикробным препаратам использовался 1 штамм от 1 пациента (рис.5).

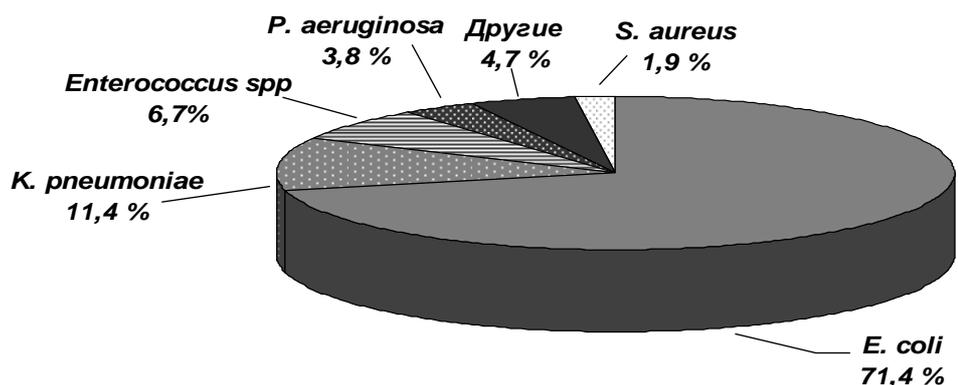


Рис. 5. Структура возбудителей ИМВП у пациентов с сахарным диабетом

Основными возбудителями оказались представители семейства *Enterobacteriaceae*. При этом из них штаммы *E. coli* составили 75 штаммов (71,4%), *K. pneumoniae* – 12 штаммов (11,4%). Другими этиологически значимыми микроорганизмами были *Enterococcus spp.* – 7 штаммов (6,7%) *P. aeruginosa* – 4 штамма (3,8%) и *S. aureus* – 2 штамма (1,9%). К группе другие (4,7%) отнесены возбудители, выделенные в единственном числе: *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca*. Не было выявлено различий в этиологии ИМВП у пациентов 1 и 2 типа сахарного диабета.

Все 4 пациента с пиелонефритом, вызванным *P. aeruginosa*, имели в анамнезе госпитализацию(и) и оперативное(ые) вмешательство(а) по поводу МКБ. Пациенты, у которых был выделен из мочи *Enterococcus spp.* имели в анамнезе рецидивирующие ИМВП, в частности пиелонефриты, и в течение предыдущих 6 месяцев получали антибактериальную терапию по поводу ИМВП, 3 из 7 пациентов имели сопутствующую МКБ.

### 3. Чувствительность выделенных возбудителей к антибиотикам

#### 3.1. *Escherichia coli*

Чувствительность к антибиотикам была определена у 75 штаммов *E. coli*. Тестируемые антибиотики и результаты исследования чувствительности представлены в таблице 3.

Таблица 3

Чувствительность к антимикробным препаратам выделенных штаммов *E. coli* (n=75)

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Ампициллин	70,7	0	29,3	4	256	0,25-256
Амоксициллин/клавуланат	92	8	0	4	8	0,5-16
Цефуроксим	94,7	4	1,3	4	8	0,5-64
Цефотаксим	100	0	0	0,06	0,125	0,06-0,5
Цефтазидим	100	0	0	0,125	0,25	0,125-1
Цефоперазон/сульбактам	100	0	0	0,25	1	0,06-16
Цефепим	100	0	0	0,06	0,06	0,06-0,5
Имипенем	100	0	0	0,25	0,25	0,06-1
Гентамицин	96	0	4	1	2	0,5-256
Нетилмицин	97,3	2,7	0	1	2	0,5-16
Амикацин	100	0	0	4	8	1-8
Налидиксовая кислота	92	0	8	2	8	1-256
Ципрофлоксацин	96	0	4	0,03	0,06	0,03-64
Норфлоксацин	96	0	4	0,125	0,25	0,03-128
Левифлоксацин	96	0	4	0,03	0,06	0,03-32
Нитрофурантоин	97,4	1,3	1,3	32	32	4-128
Ко-тримоксазол	84	0	16	0,125	128	0,125-128

Из пенициллинов, как и в целом из всех  $\beta$ -лактамов, самой низкой активностью характеризовался ампициллин. Резистентность к нему у штаммов *E. coli* составила 29,3%.

Цефалоспорины II-IV поколения обладали достаточно высокой активностью, однако активность цефуроксима была несколько ниже, чем цефотаксима, цефтазидима и цефепима. Так, нечувствительными к цефуроксиму явились 5,3% штаммов *E. coli*, в то время как к цефотаксиму, цефтазидиму и цефепиму резистентных штаммов выявлено не было.

Из аминогликозидов наиболее активным был амикацин, к которому были чувствительными все 100% штаммов *E. coli*. Гентамицин и нетилмицин обладали сходной активностью. Резистентность к ним составила почти 4%.

Фторхинолоны обладали хорошей активностью против *E. coli*, резистентность к ципрофлоксацину и левофлоксацину не превышала 5%. Активность ко-тримоксазола была невысокой, более 15% штаммов были к ним резистентны.

Таким образом, для терапии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом, вызванных *E. coli*, по данным *in vitro* можно рекомендовать амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, амикацин и фторхинолоны. Препаратами, которые не могут быть рекомендованы в настоящее время в качестве препаратов выбора для эмпирической терапии, являются аминопенициллины, ко-тримоксазол.

### 3.2. *Klebsiella pneumoniae*

Чувствительность к антибиотикам была определена у 12 штаммов *K. pneumoniae*. Тестируемые антибиотики и результаты исследования чувствительности представлены в таблице 4.

Из  $\beta$ -лактамных антибиотиков наибольшей активностью в отношении штаммов *K. pneumoniae* обладали имипенем и цефоперазон/сульбактам, к которым были чувствительны все 100% штаммов. К ампициллину оказались резистентны все 12 штаммов. К амоксициллину/клавуланату умеренно резистентны 3 штамма.

К цефуроксиму были резистентны 5 штаммов, к цефтазидиму – 3 микроорганизма, к цефотаксиму 3 штамма были резистентны, и 1 микроорганизм являлся умеренно резистентным, к цефепиму умеренно резистентным оказались 2 штамма, резистентным – 1.

Из аминогликозидов наименее выраженной активностью против *K. pneumoniae* обладал гентамицин. Из 12 исследованных штаммов 4 были к нему резистентны и 1 являлся умеренно резистентным. К нетилмицину были резистентны 2 штамма, 1 микроорганизм являлся умеренно резистентным, к амикацину 2 штамма были резистентны.

К левофлоксацину и ципрофлоксацину 11 штаммов были чувствительны, 1 штамм - резистентен. Резистентностью к ко-тримоксазолу обладали 4 (33,3%) из 12 протестированных штаммов *K. pneumoniae*.

Таблица 4

Чувствительность к антимикробным препаратам выделенных штаммов *K. pneumoniae* (n=12)

Антибиотик	Ч, n	УР, n	Р, n	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Ампициллин	0	0	12	64	256	32-256
Амоксициллин/клавуланат	9	3	0	2	16	2-16
Цефуроксим	7	0	5	4	256	1-256
Цефотаксим	8	1	3	0,06	128	0,06-256
Цефтазидим	9	0	3	0,25	128	0,125-256
Цефоперазон/сульбактам	12	0	0	1	8	0,125-16
Цефепим	9	2	1	0,06	16	0,06-256
Имипенем	12	0	0	0,125	0,25	0,125-1
Гентамицин	7	1	4	1	64	0,5-256
Нетилмицин	9	1	2	0,5	128	0,25-128
Амикацин	10	0	2	2	64	1-64
Налидиксовая кислота	10	0	2	4	64	2-256
Ципрофлоксацин	11	0	1	0,06	1	0,03-128
Норфлоксацин	11	0	1	0,25	4	0,125-128
Левифлоксацин	11	0	1	0,06	1	0,03-16
Ко-тримоксазол	8	0	4	1	256	0,125-256

Таким образом, по полученным *in vitro* данным наибольшей фармакодинамической активностью в отношении *K. pneumoniae* обладали цефоперазон/сульбактам, карбапенемы, фторхинолоны.

Гентамицин, аминопенициллины, цефалоспорины II поколения, а также ко-тримоксазол не могут рекомендоваться в качестве антибиотиков для эмпирической терапии.

### 3.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Чувствительность к антибиотикам была определена у 4 штаммов *P. aeruginosa*, которые вероятнее всего были нозокомиальными и приобретенными пациентами во время предшествующих госпитализаций и инвазивных вмешательств/операций. Среди цефалоспоринов III-IV поколения с антисинегнойной активностью наиболее активными были цефтазидим, к которому были чувствительны все 4 штамма. К цефепиму 3 из 4 тестированных штаммов были умеренно резистентны. К цефоперазону/сульбактаму были чувствительны 2 штамма, в тоже время 2 являлись умеренно резистентными. К имипенему были чувствительны 100% выделенных штаммов. Из аминогликозидов самой высокой активностью обладал амикацин – 3 из 4 тестированных штаммов были к нему чувствительны. По активности в отношении выделенных штаммов синегнойной палочки препараты этой группы можно расположить в следующем порядке по мере убывания активности: амикацин > нетилмицин > гентамицин. Низкой активностью характеризовались фторхинолоны, к ним были резистентны 3 штамма *P. aeruginosa*.

Таким образом, наиболее активными в отношении *P. aeruginosa* были цефтазидим, имипенем, амикацин. Учитывая небольшое количество исследованных штаммов, можно лишь с определенной вероятностью говорить о том, что другие антибиотики с собственной антисинегнойной активностью (кроме фторхинолонов) имели хорошую активность против *P. aeruginosa*.

При наличии у пациентов с ИМВП на фоне сахарного диабета указаний в анамнезе на предшествующие оперативные или инструментальные урологические вмешательства в качестве эмпирической антибактериальной терапии целесообразно использовать антибиотики с антисинегнойной активностью.

### 3.4 *Enterococcus* spp.

Чувствительность к антибиотикам была определена у 7 штаммов *Enterococcus* spp.

В отношении исследованных штаммов наибольшей активностью обладали ампициллин, ванкомицин и тейкопланин. Все 100% штаммов были к ним чувствительны. Из 7 исследованных штаммов 4 оказались умеренно резистентными к ципрофлоксацину. К стрептомицину были резистентны 100% выделенных штаммов, а к гентамицину были резистентны 5 из 7 выделенных штаммов.

Таким образом, для терапии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом, при которых в качестве возбудителя предполагается *Enterococcus* spp., могут быть рекомендованы ампициллин и гликопептиды.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлен недостаточный уровень знаний врачей в отношении этиологии и тактики антибактериальной терапии ИМВП, развившихся на фоне сахарного диабета ( $7,3 \pm 2,6$  правильных ответов из 14 возможных).
2. Основным возбудителем ИМВП у пациентов с сахарным диабетом является *E. coli* (71,4%).
3. Высокой фармакодинамической активностью в отношении основного возбудителя *E. coli* обладают фторхинолоны (96% чувствительных штаммов), амоксициллин/клавуланат (92% чувствительных штаммов), цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, амикацин (100% чувствительных штаммов).  
Выявлена устойчивость штаммов кишечной палочки к аминопенициллинам и ко-тримоксазолу (29,3% и 16%, соответственно).
4. Препаратами выбора для лечения ИМВП на фоне сахарного диабета являются фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат, при тяжелых инфекциях – цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, амикацин.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходима разработка образовательных программ для врачей и проведение дальнейших многоцентровых фармакоэпидемиологических исследований с целью оптимизации антибактериальной терапии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом.
2. Для эмпирической терапии ИМВП у пациентов с сахарным диабетом предпочтительно использовать фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат, при тяжелых инфекциях – цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы.
3. Аминопенициллины и ко-тримоксазол нецелесообразно использовать для эмпирической терапии ИМВП на фоне сахарного диабета.
4. Необходимо проводить регулярный мониторинг фармакодинамической активности антибактериальных препаратов в отношении основных возбудителей ИМВП у пациентов с сахарным диабетом на локальном уровне и региональном уровне.

**Список научных работ, опубликованных по материалам диссертации**

1. Раннее выявление нарушений гликемии. Эффективность скрининга // XI Национальный конгресс «Человек и лекарство». – Тезисы докладов. – Москва, 2004. – С. 504. (Соавт. Бочарова О.В., Новиков В.И.).
2. Распространенность и антибиотикорезистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей у пациентов с сахарным диабетом // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2005. – т. 7, № 2. – С. 55. (Соавт. Решедько Г.К., Сухорукова М.В., Новиков В.И.).
3. Практика ведения пациентов с внебольничными инфекциями мочевыводящих путей на фоне сахарного диабета // XIII Национальный конгресс «Человек и лекарство». – Тезисы докладов. – Москва, 2006. – С.734. (Соавт. Решедько Г.К.).
4. Current state of Gram-negative hospital-acquired urinary tract infections in Russian intensive care units: pathogens and their resistance phenotypes // 16<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Nice, France 2006. – Abstract book. – Vol. 12 – Suppl. 4. – Abstract P1632 (Co-authors: G. Reshedko, E. Rjabkova).
5. Возбудители инфекций мочевыводящих путей у пациентов с сахарным диабетом: структура и чувствительность к антибиотикам // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2006. – т. 8, № 2 приложение 1. – С. 40. (Соавт. Решедько Г.К.).