

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ:

Классификация
факторов риска
ORENUS

Микробиота/
микробиом/
микрофлора –
современное
представление
при ИМП

Антибиотикорезистентность:
классификация ВОЗ
антибиотиков Adopt AWaRe

ТЕМА НОМЕРА:

ЦАРЕВА А.В.: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОУ, ЕАУ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-УРОЛОГА





Экоцистин®

Д-манноза, Инулин

ЧТОБЫ НЕ БЫТЬ
ПРИВЯЗАННОЙ К ТУАЛЕТУ



Дополнительная
защита мочевого
пузыря¹

Д-МАННОЗА
1500 мг

способствует естественному
восстановлению слизистой
мочевого пузыря¹



Реклама

1. Giovanni Palleschi et al. Prospective study to compare antibiosis versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia 2017; 89,1:45-50.

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.004108.09.18, дата выдачи 17.09.2018. Изготовитель: АО «АВВА РУС», 121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9 (адрес производства: 610044, Кировская область, г. Киров, ул. Луганская, д. 53 а), Российская Федерация. Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей на территории РФ: ООО «Ацино Рус» 129110, г. Москва, Олимпийский пр-т, д. 16, стр. 5, этаж 5, пом. I. Телефон: +7 (495) 502-92-47, e-mail: Info_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ECOC/RU/082019/52



·»» Тема номера:	
·» Острый и рецидивирующий цистит: современные клинические рекомендации ЕАУ и РОУ в практике врача-уролога	2
·»» Осложненные ИМП: мировые исследования и новые антибиотики.....	11
·»» ДАРМИС-2018: исследование антибиотикорезистентности внебольничных штаммов инфекции мочевых путей.....	15
·»» Микробиота при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей.....	20
·»» ИНМП: реальности современной диагностики и лечения.....	24
·»» Инфекции мочевых путей и бессимптомная бактериурия у детей.....	31
·»» Антибактериальная терапия при беременности: есть ли повод для беспокойства?.....	38
·»» Роль оксидативного стресса при хроническом рецидивирующем цистите у женщин.....	48

Острый и рецидивирующий цистит: современные клинические рекомендации EAU и ROU в практике врача-уролога



А.В. Царева
Врач-уролог, к.м.н., руководитель урологической группы
Международного медицинского центра «МультиКлиник» (г. Томск)

Анна Викторовна Царева, врач-уролог, к.м.н., руководитель урологической группы Международного медицинского центра «МультиКлиник» г. Томск рассказала программе

«Час с ведущим урологом» о современных клинических рекомендациях по диагностике и лечению инфекций мочевых путей (ИМП).

Мировая и отечественная статистика ИМП

ИМП — наиболее распространенная группа урологических заболеваний. Порядка 40–50 % женщин сталкиваются хотя бы с одним эпизодом в течение жизни, а треть переносят первый эпизод острого цистита до 24 лет. Особенностью данной группы заболеваний является высокая чувствительность клинических симптомов. Интенсивность болевого симптома, выраженность дизурии крайне дезадаптирует пациенток в социально-бытовой и сексуальной жизни.

В масштабах государства проблема инфекций органов мочевыделительной системы важна в клиничко-экономическом аспекте – в частности из-за ИМП в США происходит более 7 млн визитов к врачам ежегодно, включая 2 млн визитов только по поводу цистита. Порядка 15% всех антибиотиков выписывается именно по поводу ИМП. В Европе затраты на лечение инфекций, вызванных резистентными штаммами бактерий, оцениваются в €1,5 млрд ежегодно, а в США — более чем в \$5,2 млрд [1, 2].

В настоящее время все ИМП принято делить на осложненные и неосложненные. Критериями разделения являются особенности иммунного статуса пациентки, наличие у нее хронических очагов инфекции, дренажей и инородных тел в органах мочевыделительной системы, сопутствующих заболеваний.



Около 60% обращений к урологу связано с острым или рецидивирующим циститом [3, 4]. Заболеваемость острым циститом в России составляет 26–36 млн случаев в год — это 0,5–0,7 эпизода на одну женщину ежегодно. В течение жизни женщины наиболее вероятно развитие ИМП в активный репродуктивный период и перименопаузе. Рецидивирующим циститом страдают порядка 10% женщин.

В настоящее время главными диагностическими критериями инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы являются клинические проявления – дизурия для нижних мочевых путей, гипертермия и боль в поясничной области для верхних мочевых путей. Данные клинические состояния требуют дифференцирования от бессимптомной бактериурии, которая согласно рекомендациям IDSA 2019 г, определяется как присутствие в средней порции мочи, собранной двукратно через 24 часа для женщин и однократно для мужчин, 1 или более видов бактерий по данным бактериологического исследования мочи в количестве более 105 КОЕ/мл вне зависимости от уровня лейкоцитурии при отсутствии признаков и/или клинических проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы.

Диагностические опции ИМП

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, в процессе клинической диагностики острого цистита оцениваются следующие симптомы[5]:

- рези и жжение при мочеиспускании;
- частые болезненные мочеиспускания малыми порциями;
- ноктурия;
- императивные и ложные позывы к мочеиспусканию;
- боль в надлонной области;
- мутная, с неприятным запахом моча;
- гематурия.

Вышеперечисленные симптомы должны непосредственно сопровождать акт мочеиспускания. Появление же зуда, жжения и дискомфорта вне акта мочеиспускания (до или после), наличие у пациентки влагалищных выделений требует проведения дополнительной диагностики патологических процессов влагалища и/или постменопаузального генитоуринарного синдрома.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), диагностика ■

неосложненного цистита у женщин без других факторов риска основана на тщательном сборе анамнеза симптомов нарушенного мочеиспускания. Облегчить работу врача помогает *опросник симптомов острого цистита ACSS*.

Для диагностики острого неосложненного цистита можно использовать тест-полоски для выявления повышенного уровня лейкоцитарной эстеразы и положительного нитритового теста мочи. Бактериологическое исследование мочи не рекомендуется при остром неосложненном цистите.

В отечественных рекомендациях также указано, что посев мочи рекомендуется при подозрении на острый пиелонефрит, у пациенток с атипичными, персистирующими или рецидивирующими симптомами, при осложненном или рецидивирующем цистите и у беременных. Определена важность бактериологического исследования влагалищного отделяемого для выявления уропатогенов и исключения инфекций, передающихся половым путем.

Современные рекомендации ограничивают широкое применение инструментальных методов диагностики вследствие их малой диагностической ценности при остром и рецидивирующем цистите. Женщинам до 40 лет не рекомендуется рутинное проведение УЗИ почек, мочевого пузыря и/или цистоскопии. Исключение составляют случаи дифференциальной диагностики мочекаменной болезни, обструкции мочевых путей, интерстициального цистита или уротелиального рака. Пациенткам старше 40 лет УЗИ мочевого пузыря рекомендуется для исключения злокачественных новообразований, камней предпузырного или интрамурального отдела мочеоточника, наличия остаточной мочи, при пролапсе тазовых органов и нейрогенных расстройствах мочеиспускания.

Цистоскопия с биопсией назначается при макрогематурии, подозрении на новообразования или туберкулез мочевого пузыря, а также в исследовательских целях.

Урофлоуметрия с определением объема остаточной мочи выполняется при нарушении мочеиспускания, особенно на фоне отсутствия эффекта от проводимого лечения, впрочем, Анна Викторовна отметила, что при рецидивирующем цистите рекомендовала бы ее всем пациенткам независимо от возраста.

В ФКР 2020 г. четко сформулированы показания к госпитализации при остром цистите. При выявлении макрогематурии, в случае тяжелого состояния пациентки, особенно с декомпенсированным сахарным диабетом, иммунодефицитом любой этиологии, выраженной недостаточностью кровообращения и так далее; при осложненном цистите, на фоне неадекватно функционирующего цистостомического



дренажа и при неэффективности лечения, невозможности проведения адекватной антибактериальной терапии в амбулаторных условиях.

Терапия выбора ИМП

Целями лечения острого цистита, согласно рекомендациям Европейской группы по лечению инфекций мочевой системы ESIU, является быстрое устранение клинических симптомов заболевания и достижение длительного безрецидивного периода. Отмечается необходимость максимальной рационализации антибактериальной терапии острого и рецидивирующего цистита с целью сдерживания антибиотикорезистентности.

Следить за параметрами антибиотикорезистентности помогают результаты масштабных исследований, в частности ДАРМИС-2018 [6]. Наблюдается рост резистентности микроорганизмов, среди которых *E. Coli* и *K. pneumoniae*. Также серьезным фактором выступает суперинфекция *C. difficile*.

На сегодня выделяется целый ряд проблемных антибиотиков, в числе которых фторхинолоны, цефалоспорины третьего поколения. Из рекомендаций ЕАУ по лечению острого цистита с 2019 года фторхинолоны удалены.

Согласно требованиям всех современных рекомендаций по лечению неосложненной ИМП установленный диагноз «острый цистит» требует назначения эмпирической антибактериальной терапии преимущественно короткими курсами. Анна Викторовна подчеркнула при этом, что для назначения антибиотика при подозрении на неосложненную ИМП, в соответствии с рекомендациями ВОЗ по сдерживанию антибактериальной устойчивости, необходима тщательная клиническая диагностика и лабораторно подтвержденная лейкоцитурия. В отечественных клинических рекомендациях в качестве терапии выбора при остром цистите указаны фосфомицина трометамол внутрь 3 г однократно / фуразидин внутрь 100 мг 3 раза в день 5 дней / нитрофурантоин внутрь 50 мг 4 раза в день 7 дней.

Фосфомицин — антибиотик широкого спектра действия, производное фосфоновой кислоты. Механизм его действия бактерицидный, активен преимущественно в отношении грамотрицательных возбудителей. Не связывается с белками плазмы и не метаболизируется, до 95% активного вещества выводится с мочой в неизменном виде. Это делает фосфомицин «идеальным» антибиотиком, применяемым при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря. Фосфомицин известен с конца ■

1960-х годов, однако приобретенная резистентность к нему граммотрицательных микроорганизмов, особенно *E. coli*, встречается и сегодня редко. К тому же он не имеет перекрестной резистентности с другими антибактериальными препаратами. Среди встречающихся побочных эффектов диарея, тошнота и абдоминальные боли, однако выявляются они относительно редко. Применение комбинации фосфомицина 3 г и лактулозы 1,5 г – препарата «Экофомурал» показывает лучшую терапевтическую переносимость и препятствует развитию антибиотик-ассоциированной диареи.

Федеральное агентство по контролю за медикаментами, косметическими средствами и пищевыми продуктами США (FDA) включило фосфомицина трометамол в категорию В, поэтому при необходимости препарат можно назначать беременным.

В последнее время предлагаются разные варианты неантибактериального лечения неосложненных ИМП. Сравнивалась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и антибактериальная терапия. Проводимое сравнительное исследование ибупрофена и ципрофлоксацина показало сопоставимую клиническую эффективность к 4 дню лечения [7]. Интересно, что вторичное лечение антибиотиками понадобилось 36 пациенткам из группы ибупрофена и 33 из группы ципрофлоксацина, т.е. этот показатель в однородных группах существенно не отличался.

Различные исследования подтверждают клиническую эффективность применения препаратов растительного происхождения для лечения неосложненной ИМП. Проведенное в 2018 г. двойное-слепое контролируемое, рандомизированное многоцентровое международное клиническое исследование третьей фазы CanUTI-7 отметило в результате высокую клиническую эффективность монотерапии острого цистита комбинированным препаратом, содержащего корень любистока, листья розмарина и траву золототысячника. Развитие острого пиелонефрита зафиксировано в 1,5% случаев.

В качестве опции для обезболивания при дизурии, вызванной острым циститом, может приниматься уроанальгетик феназопиридин. В сочетании с антибиотиком он показывает снижение частоты мочеиспускания на 89% и уменьшение боли при мочеиспускании на 91%.

Доктор отметила, что в отечественных рекомендациях «Цистит бактериальный у взрослых» в качестве домашних средств облегчения симптомов цистита упоминаются грелки и сидячие ванны — меры, которые она, как специалист, считает неприемлемыми.



Анна Викторовна отметила, что представленные возможности относительно эффективного лечения пациенток с неосложненной ИМП требуют более масштабных исследований. В настоящее время степень доказательности их эффективности крайне низка, что не позволяет указать данные варианты лечения острого цистита в клинических рекомендациях разного уровня.

Рецидивирующая ИМП

Рецидивирующим считается цистит, при котором наблюдается два или более обострений, подтвержденных клинически и лабораторно, за шесть месяцев или три или более обострений в течение года. После первого эпизода ИМП в течение 6 месяцев у 20–27% женщин возникает рецидив, а в течение первых 8 месяцев — у 40%. В среднем до 10–12% женщин постоянно сталкиваются с рецидивами цистита. На практике, как отметила Анна Викторовна, пациентка в среднем испытывает от 4 до 8 рецидивов в год. Рецидивирующий цистит — самое частое заболевание, определяющее наличие дисфункции тазовых органов у женщин [9].

Выделяется ряд факторов, увеличивающих вероятность возникновения рецидивирующего цистита:

- Анатомические изменения в органах мочевыделительной системы: дистопия наружного отверстия уретры (вагинализация), дивертикулы уретры, инфравезикальная обструкция.
- Хроническая задержка мочеиспускания (пролапс гениталий, нейрогенные дисфункции нижних мочевыводящих путей).
- Активное сексуальное поведение.
- Использование диафрагм и спермицидов.
- Видовое или концентрационное изменение нормальной микрофлоры: частые курсы антибиотикотерапии, постменопаузальная альтерация вагинальной флоры.
- Беременность.
- Отягощенный семейный анамнез по ИМП.

Рецидив или реинфекция?

Важно разделять рецидив и реинфекцию. В первом случае эпизод острого инфекционно-воспалительного процесса вызывается тем же самым микроорганизмом ■

несмотря на проведенную антибактериальную терапию менее чем через две недели. Реинфекция может быть вызвана и другим уропатогеном. Для рецидивов характерны персистенция и снижение иммунного ответа макроорганизма на фоне факторов вирулентности микроорганизма. Реинфекция вызвана предыдущими изолированными бактериями после отрицательного бактериального посева мочи, для нее характерен адекватный период времени между инфекциями: более двух недель. В случае рецидива рекомендуется дообследование урологом для выявления факторов осложненной рецидивирующей ИМП. В случае реинфекции — дообследование гинекологом пациентки и урологом ее партнера с целью выявления и изоляции источника инфекции.

Причинами рецидивов со стороны макроорганизма могут выступать анатомические и функциональные нарушения уретры и уретелия, несостоятельность мукозального иммунитета, а также персистенция возбудителей. Со стороны микроорганизма — резистентность, вирулентность, патогенность, модулирование врожденного иммунного ответа слизистых, а также создание внутриклеточных бактериальных сообществ.

Как известно, микрофлора интроитуса и дистального отдела уретры идентична у 80% больных. В 75–90% случаев половой акт является причиной развития ИМП у сексуально активных женщин. Не менее важную функцию играет и микрофлора кишки как резервуар уропатогенов, но и как защитный фактор от потенциальной возможности вызывать ИМП. Главной задачей врача в случае рецидивирующей ИМП является поиск источника рецидивирования ИМП и модулирующее воздействие на него [10–12].

В здоровом влагалище нет проблем с нарушением микрофлоры, так как оно является самоорганизующейся средой, где активна колонизационная резистентность генитального тракта. Стабильность состава нормальной микрофлоры предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами и/или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов. Лактобактерии конкурентно связываются с эпителиальными клетками слизистой оболочки влагалища, препятствуя адгезии бактерий и грибов [13]. К сожалению, у пациенток с рецидивирующей ИМП в результате многократно проводимой не всегда рациональной антибиотикотерапии уровень лактобактерий зачастую резко снижен.

Для выявления типа и источника бактериурии у пациенток с рецидивирующими ИМП проводятся:



- Двукратное бактериологическое исследование мочи.
- Бактериологическое исследования соскобов из цервикального канала, преддверия влагалища и уретры. Исследование видовой и количественной структуры влагалищной микрофлоры (бактериологическое исследование отделяемого влагалища, Фемофлор 17).
- Бактериологическое исследование кишечной микробиоты пациентки
- Обследование партнера на предмет наличия значимой бактериоспермии – исследование видовой и количественной структуры микрофлоры секрета простаты/эякулята (бактериологическое исследование, Андрофлор).

Лечение ИМП: методы дозволенного

Обострения рецидивирующего цистита, согласно отечественным клиническим рекомендациям, лечатся по следующей схеме: фосфомицина трометамол 3 г однократно каждые 10 дней в течение трех месяцев или фуразидина калиевая соль в сочетании с магнезия карбонатом основным по 100 мг 2 раза в день 7 дней, в зависимости от результатов бактериологического анализа мочи и чувствительности к антибиотикам. В свою очередь, Американская урологическая ассоциация отмечает, что срок антибактериальной терапии не должен превышать 7 дней и в некоторых случаях возможна рекомендация самостоятельной инициации антибиотикотерапии пациенткой.

Анна Викторовна подчеркнула, что лечения острого эпизода цистита обычно недостаточно и должна приниматься во внимание вероятность развития рецидивов.

Для неспецифической профилактики рецидивов ИМП клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов предписывают употребление большого количества жидкости (более 1,5л в сутки), принудительное мочеиспускание сразу после полового акта, отказ от использования спермицидов и диафрагм в качестве методов контрацепции, определенные ежедневные гигиенические мероприятия.

Женщинам в постменопаузальном периоде рекомендуется местная заместительная гормональная терапия. Высокая противорецидивная эффективность доказана для иммуноактивной профилактики ИМП (ОМ-89). Также в список рекомендаций включены D-манноза, пробиотики, препараты клюквы, упоминаются эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислотой. Данные опции в настоящий момент активно изучаются, накапливается клинический опыт их использования и вероятно, мы в ближайшее время получим новые данные по эффективности их применения у пациенток с рецидивирующей ИМП. ■

Отмечено, что посткоитальная антибактериальная профилактика рецидивов может использоваться только в случае безуспешности профилактических мер без использования антибиотиков.

Российские клинические рекомендации четко прописывают отказ от постоянного режима антибиотикопрофилактики. Данный вид терапии доказал увеличения риска развития очередного рецидива ИМП за счет усугубления дисбиоза кишечника и влагалища помимо значительного отрицательного вклада в проблему антибиотикорезистентности уропатогенов. В список мер для профилактики рецидивов ФКР включают также терапию бактериофагами.

Наиболее перспективными считаются неантимикробные варианты противорецидивной профилактической тактики при РИМП. Одним из таких направлений является D-манноза – моносахарид, который быстро всасывается и через 30 минут достигает периферических органов, практически не метаболизируются в организме человека, не влияет на углеводный обмен, выводится в неизменном виде с мочой. Экскретируясь в мочу, связывается с адгезинами уропатогенной кишечной палочки и других уропатогенов, препятствуя их адгезии и развитию инфекционно-воспалительного процесса в уретелии [14]. Комбинация двух метабитиков D-манноза и инулина в высокой суточной дозе 1,5 г, представленные в БАДе «Экоцистин», помимо эффективной блокады адгезии уропатогена достоверно модулирует кишечную микробиоту, увеличивая концентрацию полезных бифидобактерий и неуропатогенных видов *E.coli* [15].

В завершении Анна Викторовна выделила несколько аспектов, которые по-прежнему требует дополнительного прояснения. Это вирусные циститы, хирургические методы коррекции рецидивирующих ИМП (транспозиция наружного отверстия уретры и введение парауретрально объемообразующих препаратов), а также лейкоплакия мочевого пузыря как причина рецидивирующих ИМП. ■

Источники:

1. EARSS: European Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2002–2007
2. Grabe M. et al., EAU Guidelines on Urological Infections, 2015
3. Лоран О.Б., 1999
4. Hooton T.M. et al., N Eng J Med, 1997
5. ФКР «Острый цистит» МЗ РФ, 2020
6. Палагин И.С. и соавт., МАКМАХ, 2019
7. Bleidorn J. et al., BMC Medicine, 2010
8. Wagenlehner F. et al., Urol Int, 2018
9. Foxman B. et al., J Clin Epid, 2001
10. Sunford, 1975
11. Nicolle et al., 1982
12. Naber, 2008
13. Coudeyras S. et al., Dis Obstet Gynecol, 2008
14. Зайцев А.В. и соавт., М., 2017
15. Kranjcic B. et al., W J Urol, 2013

Осложненные ИМП: мировые исследования и новые антибиотики



Ф. Вагенленер

доктор медицины, профессор, доктор наук, Департамент Урологии, Педиатрической Урологии и Андрологии, Гиссенский Университет имени Юстуса Либиха (Германия)

В одном из выступлений в России доктор Флориан Вагенленер (Wagenlehner Florian) из Университетской клиники Гиссен и Марбург Гиссенского университета Юстуса Либиха рассказал о ведущих мировых исследованиях ИМП и новых средствах антибактериальной терапии осложненных инфекций мочевых путей.

Классификация ORENUC

Известно, что при осложненных ИМП и пиелонефрите может развиваться тромбоз капилляров, вызванный *E. coli*, что является дополнительным фактором, повышающим смертность [1].

Флориан Вагенленер упомянул классификацию факторов риска ИМП, предлагаемую системой ORENUC [2].

- Отсутствие известных факторов риска (например, у здоровых женщин в пременопаузальном периоде). Тип О.

- Факторы риска рецидивирующей ИМП, но без вероятности тяжелого исхода (половое поведение и использование устройств для контрацепции, дефицит гормонов в постменопаузальном возрасте, секреторный тип определенной группы крови, контролируемый сахарный диабет). Тип R.

- Факторы риска вне мочеполовой системы с вероятностью более тяжелого исхода (у недоношенных детей, при беременности, у пациентов мужского пола, на фоне плохо контролируемого сахарного диабета или клинически значимой иммуносупрессии). Тип E.

- Нефропатии с вероятностью более тяжелого исхода (клинически значимая почечная недостаточность, поликистозная нефропатия, интерстициальный нефрит, например, из-за анальгетиков). Тип N. ■

- Урологические факторы риска с вероятностью более тяжелого исхода, которые можно устранить во время лечения (обструкция мочеточника из-за камня, контролируемая нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, кратковременно установленный катетер, бессимптомная бактериурия в сочетании с другими факторами риска). Тип U.

- Катетер и неустраняемые урологические факторы риска с вероятностью более тяжелого исхода (длительная уретральная катетеризация, неразрешенная обструкция мочевыводящих путей, плохо контролируемая нейрогенная дисфункция мочевого пузыря). Тип C.

С 2003 по 2018 год на территории 56 стран проводилось исследование глобальной распространенности урологических инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи – GPIU, в котором приняли участие 27 230 пациентов [3].

Профессор напомнил, что в бактериальный спектр осложненных ИМП входят *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus*, *S. aureus* и ряд других видов микроорганизмов, общее количество которых колеблется от 21 известных в странах Африки до 311 в Европе [4]. В последние несколько лет отмечается увеличение частоты уросепсиса, в том числе устойчивого к антибиотикам, у урологических пациентов, особенно в Африке и Южной Америке [5].

Вместе с тем в терапии осложненных ИМП и пиелонефрита в последние годы появились новые антибиотики, в частности:

- цефтолозан/тазобактам (сравнивался с левофлоксацином) [6],
- цефтазидим/авакатастрофы (ср. дорипенем) [7],
- имипенем/релебактам (ср. колистин) [8],
- меропенем/ваборбактам (ср. пиперациллин/тазобактам) [9],
- цефидерокол (ср. имипенем) [10],
- финафлоксонин (ср. ципрофлоксацин) [11],
- плазомицин (ср. левофлоксацин и фосфомицин (ср. пиперациллин/тазобактам) [12-13].

На основании исследования TANGO1 показала свою эффективность при осложненных ИМП комбинация меропенем + вaborбактам (2 г/2 г) по сравнению с вариантом пиперациллин/тазобактам (4 г/0,5 г) три раза в день [14]. Отмечается активность вaborбактама против бета-лактамаз расширенного спектра.



Также докладчик отметил препарат цефидерокол, в котором боковая цепь C-73 повышает устойчивость против бета-лактамаз, боковая цепь C-32 увеличивает проницаемость наружных мембран грамотрицательных бактерий и обеспечивает низкую аффинность к бета-лактамазам, а катехиновый фрагмент также обеспечивает дополнительную устойчивость против бета-лактамаз и связывается со свободным железом [15, 16]. Механизм действия препарата выглядит следующим образом: цефидерокол хелатирует внеклеточное железо, хелатный комплекс активно транспортируется в периплазму рецепторами наружных мембран. Оказавшись в периплазме, цефидерокол диссоциирует с образованием ионов железа. Как и другие бета-лактамазные антибиотики, он проникает в периплазму посредством диффузии через порины. Оказавшись внутри нее, цефидерокол связывает и ингибирует пенициллин-связывающие белки (ПСБ) [17]. Цефидерокол 2 г показал свое превосходство в сравнении имипенемом/циластатином 1 г 3 раза в день при осложненных ИМП и пиелонефрите [10].

В свою очередь, плазომидин устойчив к аминогликозидмодифицирующим ферментам (АГМФ) [19]. При сравнении плазомидина 15 мг/кг 1 раз в день с меропенемом 1 г 3 раза в день при осложненных ИМП и пиелонефрите плазомидин показал сопоставимую, а иногда и лучшую эффективность и безопасность [12].

Также проводилось сравнение плазомидина 15 мг/кг с колистином 5 мг/кг + меропенемом или тигециклином при инфекции кровотока или внутрибольничной пневмонии/вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями (исследование CARE) [19]. Выживаемость пациентов оказалась лучше в группе плазомидида.

Исследование ZEUS рассматривало фосфомицин 6 г 3 раза в день по сравнению с пиперациллином/тазобактамом 4,5 г 3 раза в день при осложненных ИМП и пиелонефрите [20]. Результаты оказались сопоставимы, а по некоторым параметрам, таким как эрадикация патогенов, фосфомицин показал себя лучше.

В действующие клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов включены схемы противомикробной терапии при уросепсисе.

В них включены цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефепим, пиперациллин/тазобактам, цефтозалин/тазобактам, цефтазидим/тазобактам, гентамицин, амикацин, эртапенем, имипенем/циластатин и меропенем. Отмечается, ■

что гентамицин и амикацин не изучены в качестве средств монотерапии при уросепсисе [21].

Продолжительность курса составляет от 7 до 10 дней, при этом более длительные курсы терапии целесообразны для пациентов с медленным клиническим ответом.

Источники:

1. Melican K. et al., *Cel Microbiol*, 2008
2. Bjerklund-Johansen et al., 2013
3. Wagenlehner F. et al.
4. Tandogdu Z. et al., *WJU*, 2015
5. Tandogdu Z. et al., *WJU*, 2016
6. Wagenlehner F. et al., *Lancet*, 2015
7. Wagenlehner F. et al., *Clin Inf Dis*, 2016
8. Sims M. et al., *J Antimicrob Chem*, 2017
9. Kaye K. S. et al., *JAMA*, 2018
10. Portsmouth S. et al., *Lancet Inf Dis*, 2018
11. Wagenlehner F. et al., *Antimicrob Agents Chemoter*, 2018
12. Wagenlehner F. et al., *New Eng J Med*, 2019
13. Kaye K. S. et al., *Clin Inf Dis*, 2019
14. Bush K. et al., *IJAA*, 2015
15. Ito A. et al., *Antimicrob Agents Chemoter*, 2016
16. Hancock R. E. et al., *J Chemoter*, 1996
17. Ito A. et al., *Antimicrob Agent Chemoter*, 2016
18. Aggen J. B. et al., *AAC*, 2010
19. McKinnell J. A. et al., *N Eng J Med*, 2019
20. Kaye K. S. et al., *Clin Infect Dis*, 2019
21. Bonkat G. et al., *EAU Guidelines*, 2019

ДАРМИС-2018: исследование антибиотикорезистентности внебольничных штаммов инфекции мочевых путей



И.С. Палагин
ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (г. Москва)

На XIV Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии — 2020» научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии, ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России Иван Сергеевич Палагин представил результаты масштабного исследования антибиотикорезистентности уропатогенов в России – ДАРМИС-2018.

Основа для ДАРМИС 2010-2011

Исследования структуры возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей (ИМП) и их чувствительности к антибиотикам проводились в России неоднократно. В частности, в период с 1997 по 2006 год проведено три исследования УТИАР. В УТИАР-1 анализировались 299 собранных штаммов, в УТИАР-2 — 399, а в УТИАР-3 — уже 857. Рассматривались как неосложненные, так и осложненные ИМП у взрослых. Если в первых двух исследованиях участвовали только женщины, то в третьем добавили пациентов-мужчин. Также последовательно расширялась география исследований.

Внебольничные ИМП у детей от 1 месяца до 18 лет рассматривались в исследовании АРМИД в 2000–2001 годах. Анализировались 607 собранных штаммов, собранных у детей от 1 года до 18 лет в 8 центрах Иркутска, Казани, Москвы, Нижнего Новгорода, Оренбурга, Санкт-Петербурга и Смоленска.

Исследование АРИМБ 2002 года рассматривало внебольничные ИМП у беременных в Москве, Волгограде, Санкт-Петербурге и Смоленске. Здесь было собрано 190 штаммов возбудителей.

Все эти работы легли в основу масштабного исследования ДАРМИС 2010–2011 года. В 26 центрах по всей России рассматривались осложненные и неосложненные ИМП у взрослых и детей обоих полов, а также беременных. В ходе исследования было собрано 903 штамма уропатогенов. Средний возраст пациентов сильно ■

не отличался от заданного предыдущими исследованиями, что позволяло проводить анализ динамики антибиотикорезистентности.

ДАРМИС-2018

Все это послужило отправной точкой для проведения второго исследования, идентичного по дизайну: «ДАРМИС-2018. Динамика антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевых путей в различных субпопуляциях пациентов». В этом исследовании участвовали 34 центра в 26 городах, включая Беларусь и Казахстан. В выступлении И.С. Палагина были озвучены только российские данные.

В ДАРМИС-2018 был выделен 1161 внебольничный уропатоген (1062 изолята порядка Enterobacteriales). Анализировались данные 734 взрослых, 299 беременных и 128 детей и подростков до 18 лет. Микробиологическая картина в целом не отличалась между категориями. Основным возбудителем, как и раньше, оказалась *E. coli*, однако с показателями выделяемости всего порядка 75%. Это говорит об увеличении роли других, ранее игнорируемых уропатогенов. Только при осложненных инфекциях выделялась *P. aeruginosa* [1].

У взрослых пациентов ($n = 523$) чувствительность изолятов *E. Coli* к аминопенициллину составляла всего порядка 42,3–57%, к цефалоспорином — 74,6–76,5%, к пиперациллину-тазабоксаму — 87,6%, к амикацину — 97,9%, к имипенему — 99,4%, к ципрофлоксацину — 60,6%, к ко-тримоксазолу — 63,1%, к нитрофурантоину — 98,1%, а к фосфомицину — 97,7%.

Частота продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у выделенных штаммов составила 27%, в последнее время их количество резко возросло. По сравнению с данными исследования 2010–2011 года уровни чувствительности ко многим препаратам снизились, однако в целом для эмпирических препаратов выбора при остром неосложненном цистите они остались на сопоставимом уровне. При осложненных ИМП для нескольких категорий антибиотиков, в частности цефотаксима, цефтазидима, ципрофлоксацина, ампициллина и ряда других уровни чувствительности оказались достоверно ниже.

Между двумя исследованиями ДАРМИС отмечен резкий рост продукции БЛРС: для неосложненных инфекций – с 2,3 до 19,5%, а для осложненных – с 13,9 до 32,6%. В среднем между двумя этими исследованиями рост частоты продукции БЛРС составил 8,5–27%.

Сравнение с общемировыми данными

Данные по БЛРС были сопоставлены с общемировыми, в частности с результатами NoDARS-ESBL CARRIAGE Study, проводившегося в Финляндии, Швеции, Польше, Германии, Латвии и России в 2015–2017 гг.

В его ходе были получены 1211 фекальных образцов от здоровых мужчин и женщин 18–65 лет, проживающих в стране не менее 1 года и не принимавших антибиотики в течение 3 месяцев до момента взятия образца. В среднем по всем старанам выделено 8,1% БЛРС-продуцирующих *E. coli* ($n=99$) и 0,66% БЛРС-продуцирующих *K. pneumoniae* ($n=8$). В России эти показатели оказались равны соответственно 23,2% и 2% [2]. Средний возраст, пол, уровень употребления антибиотиков в предшествующие 12 месяцев и количество контактов со здравоохранением у зарубежных и российских участников были сопоставимы.

В исследование ДАРМИС-2018 были включены 299 беременных пациенток с рядом урологических нозологий: бессимптомной бактериурией (60,2%), острым пиелонефритом (24,7%), обострениями хронического пиелонефрита (6,4%), острым циститом (6%) и обострениями рецидивирующего цистита (2,7%). Уровни чувствительности *E. Coli* у этой категории больных сопоставимы с другими, местами чуть выше: так, чувствительность к фосфомицину составляет 97,3%, к нитрофурантоину — 100%. Частота продукции БЛРС у беременных составила 8,6%. Интересно, что средний уровень продукции БЛРС изолятами *E. Coli* у беременных составил 16% в первом исследовании ДАРМИС ($n = 100$) и 8,6% — во втором ($n = 220$).

У детей и подростков уровень чувствительности изолятов *E. Coli* в исследовании ДАРМИС-2018 оказался практически на том же уровне, что и у других субпопуляций. Частота продукции БЛРС составила 23,5% ($n = 102$) по сравнению с 6,3% ($n = 159$) в 2010–2011 гг.

Результаты ДАРМИС-2018 также вполне согласуются с данными Международного исследования антибиотикорезистентности изолятов *E. Coli*, выделенных у женщин с внебольничными ИМП в шести странах Европы, включая Россию, NoDARS UTI Study, проходившего в 2015–2017 гг. [3]. В нем рассматривались 775 изолятов *E. Coli*, выделенных из 1278 образцов мочи пациенток от 16 до 65 лет с симптомами неосложненной ИМП. Всего было взято 1278 образцов средней порции мочи. В них были выделены 775 изолятов *E. Coli* (58,9%) и 214 изолятов других возбудителей (16,8%). В 275 случаях (21,6%) возбудитель не был выделен. Средний возраст пациента составил $42 \pm 14,4$ года. Уровень употребления антибактериальных препаратов в ■

предшествующие 12 месяцев – 43,7%. Процент госпитализации в предшествующие 6 месяцев – 18,6%. Количество путешествий за этот же срок – 32,4%.

Антибиотикорезистентность в РФ

В Российской Федерации уровень резистентности *E. Coli* к парентеральным антибактериальным препаратам: цефокситину, цефотаксиму, цефтазидиму, гентамицину и меропенему — оказался существенно выше, чем в других странах-участниках – Финляндии, Германии, Латвии, Польше и Швеции. Относительно пероральных препаратов этот уровень оказался сопоставим с показателями других стран и практически равен польскому. Наименьшие показатели резистентности были получены для фосфомицина, нитрофурантоина и меропенема.

Также в конце 2019 года было представлено для публикации исследование спектра и профилей антибиотикорезистентности основных грам-отрицательных микроорганизмов, вызывающих внебольничные ИМП в России – RESOURCE STUDY-2017. В нем наиболее частым уропатогеном также была *E. Coli* (49,1%), причем до 50% ее изолятов оказались резистентными к ампициллину и ко-тримоксазолу. Высокая чувствительность отмечена к имипенему, фосфомицину и нитрофурантоину [4].

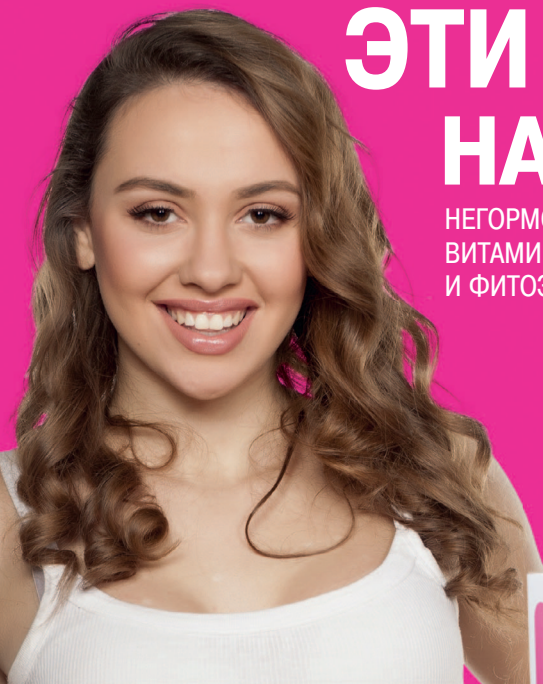
В этом исследовании принимали участие 84318 человек с симптомами ИМП. Был собран 96781 образец мочи. Обнаружено 36204 участника с титром микроорганизмов в моче $\geq 10^4$ КОЕ/мл, исключены из исследования 48114 участников с титром микроорганизмов в моче $\leq 10^4$ КОЕ/мл. Всего 41510 изолятов выбраны для микробиологического анализа, 28503 грам-отрицательных микроорганизма включены в анализ чувствительности (*E. Coli* = 20 381), а 13007 не грам-отрицательных микроорганизмов и небактериальных изолятов исключены из исследования.

Показатели антибиотикорезистентности *E. Coli* составили 1,2% к фосфомицину, 4,5% к нитрофурантоину, 16,6 к цефиксиму и 30,3 % к ко-тримоксазолу.

Данные мониторинга антибиотикорезистентности в динамике публикуются на сайте проекта «Карта антибиотикорезистентности»: mar.antibiotic.ru

Источники:

1. Палагин И. С., Сухорукова М. В., Козлов Р. С. и соавт., *Клин Микроб Антимикроб Химиотер*, 2019
2. Ny S., Palagin I., Kozlov R. et al., *Eur J Clin Microbiol*, 2018
3. Ny S., Kozlov R., Palagin I. et al., *Glob Antimicrob Resist*, 2019
4. Rafalskiy V. et al., *J Glob Antimicrob Resist*, 2019 (submitted)



ЭТИ ДНИ НА ПОЗИТИВЕ

НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС
ВИТАМИНОВ, МИКРОЭЛЕМЕНТОВ
И ФИТОЭКСТРАКТОВ



КОМПОНЕНТЫ СПОСОБСТВУЮТ:

- нормализации ритмичности и продолжительности менструального цикла¹
- смягчению симптомов ПМС*¹
- поддержанию хорошего самочувствия в течение всего цикла¹



Организация, принимающая претензии:

ООО «Ацино Рус», 127055, г. Москва, Олимпийский просп., д. 16, стр. 5, этаж 5, пом. 1
Тел. +7 (495) 502-92-47

E-mail: info_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss

www.timefaktor.ru

TF/RU/082019/60

¹Инструкция по применению БАД к пище Тайм-Фактор® СГР RU.77.99.55.003.R.004518.12.19 от 12.12.2019

* ПМС – предменструальный синдром



acino

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Микробиота при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей



Ю.Л. Набока

Д.м.н., доцент Ростовского государственного медицинского университета (г. Ростов-на-Дону)

Доктор медицинских наук, доцент Ростовского государственного медицинского университета Юлия Лазаревна Набока известна среди урологического сообщества научными исследованиями микробиологических особенностей мочеполовых путей. Так, в рамках XIV Российской школы оперативной урологии выступление Юлии Лазаревны было посвящено микробиоте женщин с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей.

Определение микробиоты

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2017 года «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», консенсус по ведению пациентов с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей на сегодня не найден.

Микробиом — сообщество микроорганизмов, населяющих конкретную среду обитания или совокупность генов микроорганизмов такого сообщества. Термин часто используется как синоним «микробиоты» или «микрофлоры», впервые был употреблен в статье 1952 года, посвященной загрязнению воды стоками из канализации. Собственным микробным сообществом (микробиомом) обладают все экосистемы, начиная от тканей и органов отдельных организмов и заканчивая целыми средами обитания.



Отсутствие роста микроорганизмов в моче у женщин как молодых, так и в постменопаузе, наблюдается лишь в исключительно редких случаях, а микробиота является синонимом нормальной микрофлоры – тот генетический материал, который входит в состав микробной клетки, называют «микробиом» [1]. Современные данные говорят о том, что на одну клетку у человека приходится 10 бактериальных генов, а на один ген — 100 бактериальных генов [2–5].

Результаты исследования 333 женщин с РИНМП

Ю.Л. Набока привела результаты собственного исследования, в котором принимали участие 333 женщины с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей. Из них 256 хотя бы раз в течение года занимались самолечением. В качестве критериев включения выступали наличие клинических проявлений рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей – двух обострений в течение шести месяцев или трех обострений в течение года, отсутствие заболеваний, передающихся половым путем в анамнезе и на момент исследования, а также согласие обследуемых на участие. Большинство женщин находились в возрасте 20–40 лет (53,2%), от 41 до 60 лет было 25,2%, еще 10,5% были моложе 20 и 11,1% — старше 60. Частота рецидивов составила 3–4 раза в год у 38,1% пациенток и более 5 раз в год у 61,9%.

У 100% пациенток наблюдались боли при мочеиспускании, у 97,9% — учащенное мочеиспускание, у 96,1% — боли в надлонной области, у 80,5% — императивные позывы, у 50,1% — боли в конце акта мочеиспускания, у 10,5% — недержание мочи и у 1,2% — повышение температуры до субфебрильных цифр.

Иницирующим фактором у 25,5% было переохлаждение, у 20,1% — половая активность, у 19,2% — беременность, у 14,2% — роды и у 9,3% оперативные вмешательства. Еще у 11,7% причины не были указаны.

Особенности бакпосева мочи

По результатам ретроспективного рутинного бактериологического исследования мочи ($n = 228$), возбудителями инфекции в 68% случаев были энтеробактерии, представленные *E. Coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и т. д., в 14% — грам-положительная флора, в 11,4% — кандиды и в 6,6% — неферментирующие ■

грам-отрицательные бактерии (НГОВ). Также выделялись коагулаза-отрицательные стафилококки (КОС), энтерококки, коринебактерии и стрептококки.

С 2011 по 2016 год снизилось количество лактобацилл, обычно выделяемых из мочи у женщин, страдающих ИМП, — с 73% до 62%. В группе коагулаза-отрицательных стафилококков преобладал *S. epidermalis*, в 20,4% выделялся *S. haemoliticus*. Среди энтерококков наблюдалась любопытная картина: 13,5% составлял *E. faecalis*, 11,1% — *E. faecium* и еще 11,4% — неидентифицированные виды энтерококков. При этом все данные по антибиотикорезистентности, как отечественные и зарубежные, касаются только двух идентифицированных видов. По этой причине при назначении препаратов, рекомендованных для энтерококка, в ряде случаев можно не получить ответной реакции.

Микробиота мочевого пузыря в норме включает *Lactobacillus*, *Gardnerella* и порядка десяти видов неклостридиально анаэробных бактерий [5–7]. У женщин с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей параметры биоптатов мочевого пузыря схожи с показателями мочи за исключением небольших отклонений: доминируют не лактобациллы (41%), а пропионибактерии (50%).

Также рассматривалась микробиота у 64 пациенток с ИМП. У них был выше уровень КОС, в сравнении с контрольной группой из 24 здоровых женщин: 56,3% против 37,5%, выше количество *E. Coli*: 39,1% против 20,8%, понижен уровень коринебактерий: 34,4% против 70,8% и наблюдался ряд других отличий. Однако, как отметила Юлия Лазаревна, сегодня в мире не существует стандарта микробиоты влагалища. Она также подчеркнула, что по этим параметрам могут наблюдаться существенные отличия в силу этнической принадлежности, возраста и места проживания конкретной женщины. По этой причине видится целесообразным набор контрольных групп в отдельных регионах. В целом у женщин с рецидивирующими ИМП наблюдаются дисбиотические изменения в микрофлоре влагалища, которые сопровождал бактериальный вагиноз либо вагинит.

У тех же 64 женщин исследовалась микробиота толстого кишечника. Здесь в 9,4% случаев обнаруживался *S. aureus*, отсутствовавший в норме, а также был понижен уровень *E. coli* (76,6% против 95,8%), причем только 26,6% из них у пациентов с ИМП составляли типичные штаммы, которых у здоровых женщин было 75%. Также у группы исследования был понижен уровень лактобацилл: 70,3% против 83,3% и наблюдался ряд других сдвигов.



Дисбиоз мочи – новый термин?

Таким образом, рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей сопровождаются дисбиотическими изменениями в микробиоте влагалища и толстого кишечника, что необходимо учитывать при обследовании и лечении.

По мнению Юлии Лазаревны, скоро в медицинскую терминологию войдет, наряду с дисбиозом кишечника и влагалища, понятие «дисбиоз мочи». На сегодня, как заключила докладчик, можно предположить, что симптомы мочевыводящих путей, бактериемия, пиелонефрит и другие известные нарушения мочевого тракта являются дисбактериозной верхушкой большого «айсберга» сложных взаимодействий между хозяином и микроорганизмом, остающихся вне поля зрения при изучении стандартных культур [8, 9].

Термин ИМП неоднозначно определен, и в сочетании с верой, что бактерии не являются нормальными обитателями мочевых путей, данный диагноз часто приводит к ненужной антибактериальной терапии. По этой причине необходимо сдвинуть парадигму с вопроса «есть ли у этого пациента ИМП?» на вопрос-правопреемник «есть ли доказательства того, что лечение антибиотиками может принести пользу этому пациенту?». Можно предположить, что будущие исследования осветят ранее недооцененную роль полимикробной микробиоты в мочевых путях и в восприимчивости к инфекциям мочевого тракта [10]. ■

Источники:

1. Набока Ю. Л., Гудима И. А., Коган М. И., 2010–2017
2. Nelson D. E. et al., 2010
3. Dong Q et al., 2011
4. Fouts D. E., 2012
5. Wolfe A. J. et al., 2012
6. Pearce M. M. et al., 2014
7. Hilt E. E. et al., 2014
8. Finucane T. E., 2016
9. Aragon I. M. et al., 2016
10. Mulvey M. A. et al., 2017

ИНМП: реальности современной диагностики и лечения



Л.А. Сиякова

Д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии
РМАНПО (г. Москва)

Растущий уровень резистентности микроорганизмов к антибиотикам сегодня представляет собой глобальную угрозу для всего человечества. Этой теме был посвящен доклад д. м. н., профессора кафедры урологии и хирургической андрологии РМАНПО (г. Москва) Любови Александровны Сияковой,

которая выступила с докладом о рациональном подходе к антибактериальной терапии неосложненных инфекций мочевых путей.

Мировая проблема и экономические потери

Ежегодно в мире порядка 700 000 пациентов погибают из-за бактериальной резистентности. Кроме того, общие экономические потери вследствие заболеваний, вызванных резистентными микроорганизмами, в Европе превышают €165 млрд, а в США — \$55 млн. С 2002 по 2010 год потребление антибиотиков при этом увеличилось на 36%, 76% из которых приходится на долю Китая, Индии, России и Бразилии [1–3].

Ключевыми проблемами антибиотикотерапии в России профессор назвала высокую частоту необоснованного назначения антибактериальных препаратов, неадекватный выбор антибиотиков для эмпирической терапии и нерациональные режимы антибактериальной терапии, а также низкую частоту микробиологических исследований и их некорректное использование.

Важно понимать, что антибиотики относятся к классу таргетных лекарственных препаратов. Обязательным условием эффективной медикаментозной терапии является связывание таргетного препарата с соответствующей терапевтической мишенью действия, сопровождаемое, как правило, блокадой ее активности. Две основные характеристики отличают один антимикробный пре-



парат от другого, определяя спектр чувствительности к нему микроорганизмов, способы применения, режим и схему дозирования – это фармакокинетика и фармакодинамика. Общее свойство мишеней действия антибиотиков — различных структур бактериальной клетки — заключается в том, что у них нет аналогов в клетках человека.

Список ЖВЛП по ВОЗ

На сегодня актуален в 20-й редакции список жизненно важных лекарственных препаратов, составленный ВОЗ, с рекомендациями по выбору антибиотиков при наиболее актуальных инфекциях в амбулаторной практике. Он подразделяет препараты на несколько групп [4].

1 группа — «Access». Антибиотики, которые эксперты организации рекомендуют для массовой доступности при лечении 25 наиболее распространенных инфекций. Антибиотик при этом должен быть надлежащего качества и в оптимальной лекарственной форме. В группу входят такие препараты, как фосфомицин, нитрофурантоин, доксициклин, метронидазол и еще 44 антибиотика.

2 группа — «Watch». Антибиотики, которые значительно увеличивают риск возникновения устойчивости к антибактериальным препаратам. К их применению по этой причине рекомендуют относиться с осторожностью и выбирать их только для лечения более узкого перечня инфекционных заболеваний. В этой группе 108 антибиотиков.

3 группа — «Reserve». Это антибиотики, которые должны использоваться только в крайних случаях: при наиболее серьезных обстоятельствах, когда не помогли все другие варианты лечения, при наличии угрожающих жизни инфекций со множественной устойчивостью к лекарствам. В эту группу входят тигециклин, азтреонам и еще 20 антибиотиков.

Согласно списку ВОЗ, для лечения респираторных и урогенитальных инфекций в 1-ю группу входят амоксициллин, амоксициллин/клавулонат, бензатин-бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, цефалексин, клиндамицин, доксициклин, фосфомицин и нитрофурантоин. По особым показаниям сюда же относят азитромицин (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*), кларитромицин (*H. pylori*, тяжелая пневмония), цефиксим (*N. gonorrhoeae*, диарея), ципрофлоксацин (пиелонефрит, простатит) и ванкомицин внутрь (*C. difficile*). ■

Ко второй группе относятся фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), цефалоспорины III поколения, имипенем, меропенем, ванкомицин, а также пиперацillin/тазобактам.

Наконец, в третью группу входят цефепим, цефтаропин, линезолид, тигециллин и полимиксин.

Классификация Adopt AwaRe

В 2019 году ВОЗ начала глобальную кампанию, призывающую все страны мира бороться с антибиотикорезистентностью. Одним из действенных инструментов здесь является вышеприведенная классификация, носящая также название Adopt AwaRe. Согласно рекомендациям ВОЗ, к 2023 году 60% всех потребляемых антибиотиков должно поступать из группы Access, в состав которой входят препараты с наименьшим риском развития резистентности.

Новые методы диагностики – что изменилось?

Если говорить о лечении неосложненных инфекций мочевых путей (ИМП), в первую очередь важна адекватная их диагностика. Оцениваются такие симптомы, как боль при мочеиспускании, частота и urgency мочеиспусканий, гематурия, при неосложненном цистите как правило отсутствуют вагинальные симптомы, лихорадка и боль в боку. При исследовании мочи с использованием тест-полоски оцениваются нитриты и лейкоцитарная эстераза. Критерием инфекции на бактериальном посеве является содержание уропатогенов более 103 КОЕ/мл. У небеременных пременопаузальных женщин при наличии симптомов вероятность неосложненного цистита более 90%. Диагностика основывается, прежде всего, на оценке клинической симптоматики с использованием валидированных опросников. У женщин в постменопаузе производится оценка симптомов с общим анализом мочи [5].

При оценке симптомов острого цистита может применяться валидированная анкета шкалы ACSS. Ее чувствительность при диагностике неосложненного цистита составляет 94,7%, а специфичность — 82,4%, также оценивается эффект от терапии. Как отметила Любовь Александровна, ценность этой шкалы гораздо



выше в клинических исследованиях, чем в ежедневной практике.

При диагностике рецидивирующих ИМП симптоматика должна быть подтверждена положительным бактериальным посевом $>10^3$ КОЕ/мл. Критерии рецидивирования — более двух эпизодов ИМП в течение шести месяцев или 3 и более эпизода в течение года.

Стоит отметить, что в когорте постменопаузальных женщин показатель ложноположительных результатов посева мочи, полученной при естественном мочеиспускании, превышает 50%. В частности, при естественном мочеиспускании образец мочи может быть контаминирован вагинальной или уретральной флорой, что снижает диагностическую ценность посева [6]. Показатель контаминации образцов, полученных таким образом, — как средней порции, так и любой другой — составляет не менее 30% [7]. Этим в очередной раз подчеркивается то, как важна точная диагностика инфекций, для лечения которых требуются антибиотики.

Любовь Александровна привела результаты собственного исследования, где в моче 254 пациенток с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей возбудители в титрах $>10^3$ КОЕ/мл были выявлены только в 51,5% случаев.

Цели лечения – какие они в 2021 году?

К целям антибиотикотерапии неосложненных инфекций мочевых путей можно отнести быстрое купирование симптомов, восстановление трудоспособности и социальной активности пациентки, предупреждение осложнений и профилактику рецидивов. Из этого следует, что подбор препаратов должен проводиться на основании результатов хорошо организованных клинических исследований.

Одно из масштабных исследований в России — NoDARS-UTI — рассматривало резистентность уропатогена *E. Coli* [8]. Согласно результатам, резистентность кишечной палочки к нитрофурантоину и фосфомицину составляет всего 1%. Также крайне низкие уровни резистентности *E. Coli* для этих двух препаратов показало масштабное исследование 2018 года ДАРМИС.

В европейских клинических рекомендациях по лечению неосложненных ИМП в качестве препаратов первой линии указаны также фосфомицин и нитрофурантоин. Как альтернатива могут применяться цефалоспорины [9]. ■

Препараты системного действия — фторхинолоны и цефалоспорины — должны ограничиваться у пациентов с неосложненными ИМП. Причиной этому возможность коллатерального вреда, в частности, относительно кожной и кишечной флоры.

Ограничения применения отдельных групп препаратов

В 2019 году комитет по оценке рисков лекарственных средств фармаконадзора Европейского медицинского агентства вынес решение о приостановлении разрешения на торговлю препаратами, содержащими циноксацин, флюмеквин, налидиксовую и пипедимовую кислоту, в связи с серьезными инвалидизирующими, потенциально необратимыми нежелательными побочными действиями хинолонов/фторхинолонов.

Также рекомендовано ограничить использование остальных фторхинолонов и советовать пациентам прекратить лечение фторхинолонами при первых признаках нежелательных побочных реакций, действующих на мышцы, сухожилия, суставы и нервную систему. В частности, это могут быть тендиниты или разрывы сухожилий, артралгия или боль в ногах, отек или боли в суставах, нарушения походки, нейропатии, связанные с парестезиями, усталость, депрессия, проблемы с памятью, засыпанием, зрением и слухом, а также изменение вкуса, которое может начаться как во время, так и после прекращения лечения.

В 2019 году комитет по оценке рисков лекарственных средств фармаконадзора Европейского медицинского агентства вынес решение о приостановлении разрешения на торговлю препаратами, содержащими циноксацин, флюмеквин, налидиксовую и пипедимовую кислоты.

Помимо этого, не рекомендовано назначать фторхинолоны при небактериальной инфекции, например, при абактериальном хроническом простатите или рецидивирующим цистите.

В целом не рекомендуется использовать этот ряд препаратов для лечения инфекционных заболеваний легкой или средней степени тяжести, пока другие ре-



комендуемые антибактериальные препараты не применялись. Использование фторхинолонов необходимо избегать у пациентов с серьезными побочными эффектами в анамнезе. С особым вниманием необходимо применять их у пожилых людей, у пациентов с хронической болезнью почек или пересаженными органами, так как эти больные имеют риск повреждения сухожилий.

Необходимо избегать комбинации фторхинолонов и кортикостероидов. Показания к применению фторхинолонов при неосложненном цистите ограничены случаями, когда другие антибиотики неприменимы и нет альтернативы. В то же время нет изменений в рекомендациях по применению фторхинолонов при осложненных ИМП, осложненном пиелонефрите, бактериальном простатите и эпидидимоорхите. При всех показаниях отменен пefлоксацин.

В то же время эксперты комитета по фармаконадзору заключают, что для пациентов с серьезными инфекциями, чувствительными ко фторхинолонам, они остаются важными препаратами выбора, несмотря на редкий риск длительно действующих, инвалидизирующих и потенциально необратимых побочных явлений.

Реальности лечебной тактики

Таким образом, в лечении неосложненных ИМП препаратом выбора остается фосфомицин. Относительно него уже проведено 27 сравнительных исследований эффективности и безопасности, 8 двойных слепых рандомизированных клинических исследований, 2 слепых и 17 открытых исследований. Препарат действует на первом этапе формирования клеточной стенки бактерий и приводит к гибели основных возбудителей цистита в течение 48 часов [10]. Также установлено, что бактерии *E. Coli*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, сохраняют чувствительность к фосфомицину [11, 12].

Вторая группа препаратов, используемых при неосложненных ИМП, — это нитрофураны. В их пользу говорят узкие показания к назначению и низкая резистентность к ним основных возбудителей цистита. Они нарушают процесс клеточного дыхания бактерий и ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В спектр активности нитрофуранов входят *E. coli*, клебсиелла, протей, эртеробактер, стрептококки и трихомонады (фуразолидин). К показаниям относятся инфекции нижних отделов мочевыводящих путей, в частности острый цистит ■

и рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей, профилактика инфекционных осложнений при цистоскопии и кишечные инфекции. Наблюдается ряд нежелательных реакций: тошнота, рвота, диарея, холестаз, гепатит, лихорадка, артралгии, миалгии, пневмонит, бронхоспазм и другие.

В заключение Любовь Александровна напомнила, что сегодня лечение и профилактика многих заболеваний находятся под угрозой из-за возрастающей во всем мире антибиотикорезистентности. Частое назначение антибактериальной терапии при неосложненных ИМП может привести к развитию антибиотикорезистентности уропатогенов, нарушению микробиома кишечника и влагалища, а также хронизации воспалительных процессов и повышению частоты рецидивов при ИМП [14]. Следовательно, назначать антибиотики следует только тогда, когда они действительно необходимы. ■

Источники:

1. Woolhouse V. et al., *J Glob Health*, 2016
2. Neidell M. J. et al., *Clin Inf Dis*, 2012
3. Laxminaryan R. et al., *The Lancet*, 2015
4. Report of the WHO expert committee on selection and use of essential medicines, 2017
5. Bent et al., *JAMA*, 2002
6. Hooton T. M. et al., *N Eng J Med*, 2013
7. Lifshitz E. et al., *Arch Intern*, 2000
8. Ny S., Palagin I. et al., *Glob Antimicrob Resist*, 2019
9. Bopkat G. et al., *EAU guidelines*, 2018
10. Sege et al., *Eur Urol*, 2002
11. Crampton et al., *Methods in Enzymology*, 2001
12. Bozzolasco et al., *GIMMOC*, 2003
13. Палагин И. С. и соавт., «Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекции мочевых путей в России: результаты исследования “ДАРМИС”» (2010–2011 гг.)
14. Набер К., *Урология сегодня*, 2015

Инфекции мочевых путей и бессимптомная бактериурия у детей



И.А. Захарова

Д.м.н., профессор, заслуженный врач России, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования» Минздрава РФ (г. Москва)

В программе «Час с ведущим урологом» д.м.н., профессор, заслуженный врач России, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ДПО ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования» Минздрава РФ Ирина Николаевна Захарова рассказала об актуальных методах лечения инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у детей и подростков.

Особенности возбудителей ИМП

Как отмечено в одной из недавних научных публикаций американских исследователей, ИМП представляют собой двусмысленный, экспансивный, часто необоснованно используемый диагноз, который может привести к неоправданной антибиотикотерапии [1]. Многими экспертами отмечается, что пришло время для смены парадигмы относительно ИМП. В частности, отмечается, что устарели критерии бактериурии, основанные на культуральных методах исследования. Не все врачи знают о том, что моча нестерильна и в мочевом тракте имеется свой микробиом. Также нет четких критериев понятия «значимая бактериурия»: численные значения КОЕ/мл постоянно меняются в разных рекомендациях от 1000 до 10 000. Клинические симптомы поражения мочевых путей крайне неспецифичны и плохо коррелируют с бактериурией. В то же время клинические исследования эффективности антибактериальной терапии неосложненных ИМП (цистита), а также антибактериальной профилактики имеют очень противоречивые выводы. Много данных существует об отсутствии пользы от применения антибиотиков в данной ситуации. Наконец, лечение антибиотиками бессимптомной бактериурии во многих случаях наносит вред организму [1].

Говоря об особенностях возбудителей ИМП, можно отметить, что уропатогенная *E. Coli* обладает комплексным фактором вирулентности: фимбрии, ■

токсины, капсулы, железосвязывающие белки, ингибиторы иммунной системы. Выделяется ряд штаммов, характерных при бессимптомном носительстве, и штаммы, у которых нет или не экспрессируются гены факторов вирулентности.

На базе института Луи Пастера (Иран) проводилось исследование с участием 152 пациента с ИМП и бессимптомной бактериурией. Ген вирулентности *fimH* обнаружен в 100% случаев ИМП. Гены *papEF*, *hlyA* и *aer* встречались чаще среди пациентов с пиелонефритом по сравнению с циститом и бессимптомной бактериурией. Также ген *iuc* чаще ассоциировался с пиелонефритом, чем с циститом, а *fliC* и *afa* чаще встречались при цистите, чем при пиелонефрите, при этом *afa* оказался связан с рецидивирующей ИМП у пациентов [2].

Особенности диагностики ИМП у детей

Начиная с 2011 года, для детей с 2 до 24 месяцев, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) настоятельно рекомендуется сбор анализа мочи путем надлобковой аспирации (пункции) или катетеризации уретры. Анализ мочи, собранный из горшка, неприемлем по причине высоких ложноположительных результатов 85%, также возможно загрязнение периуретральной флорой. Анализ мочи, собранный из мочеприемника, может использоваться для скрининга. Однако, как отметила Ирина Николаевна, в российских условиях эти рекомендации не всегда реализуемы.

На сегодня установлено, что моча здоровых людей нестерильна, а бессимптомная бактериурия является вариантом нормы. Сейчас необходимы новые критерии для определения нормо-бактериурии и пато-бактериурии. Благодаря современным методам секвенирования генома удалось выявить существование микробного сообщества, которое не определялось с помощью стандартного культурального метода с использованием агара. Из мочи здоровых людей высеваются как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы.

Верхние мочевые пути пока не изучены в связи с техническими сложностями, однако практически не вызывает сомнения тот факт, что микроорганизмы присутствуют в мочевых путях на всем их протяжении. Клинические исследования, проведенные с применением метода секвенирования генома, показывают значительное разнообразие родов микроорганизмов в моче как здоровых людей, так и пациентов с различной патологией мочевых путей. Так,



в моче здоровых женщин преобладающими родами были *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Gardnerella* [3]. Бессимптомное явление из генитомочевового тракта было зарегистрировано для вирусов *Adenoviridae*, *Herpesviridae*, *Papillomaviridae* и *Polyomaviridae*, а также семейства *Anelloviridae*. В генитальном и мочевом тракте также часто обнаруживали множественные герпесвирусы, особенно в сперме здоровых доноров.

Мочевой вирус – наличие в моче вирусоподобных частиц.

Существуют вирусные патогены человеческого мочевого тракта, такие как аденовирус и ВК-вирус, но они являются патогенами только у пациентов с нарушениями иммунной системы [4–7]. В 2015 г. при исследовании у 10 пациентов с ИМП и у 10 здоровых обследуемых было выявлено, что в обеих группах вне зависимости от состояния мочевых путей состояние виroma не изменялось и составляло 107 вирусоподобных частиц. Эти частицы были подвергнуты секвенированию, выделены герпесвирусы, полиомавирусы и папиломавирусы [8].

Бессимптомная бактериурия у детей

Кокрейровский обзор 2011 года показал, что лечение бессимптомной бактериурии у детей не уменьшает частоты симптоматической инфекции и не влияет на рост почек, также бессимптомная бактериурия не способствует снижению функции почек, не повышает риск тяжелой инфекции или отторжения трансплантата и не увеличивает смертность [9].

В целом в публикациях за 2004–2016 годы отмечается, что антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии не влияет на смертность или функцию почек, кроме того, может приводить к развитию антибактериальной устойчивости и увеличивает риск развития антибиотико-ассоциированной диареи клостридиозной этиологии. Бессимптомная бактериурия чаще всего бывает находкой у пожилых людей, беременных женщин, у пациентов постоянными мочевым катетерами и у детей. Кроме того, лечение антибиотиками может устранить штаммы с низкой вирулентностью, которые подавляют развитие уропатогенов, тем самым провоцируя развитие ИМП. Также отмечается, что штаммы *E. Coli*, вызывающие бессимптомную бактериурию, способны ■

конкурировать с уропатогенными штаммами за питательные вещества и участки для адгезии к уроэпителию [10].

При бессимптомной бактериурии наблюдается дискретная пиурия и присутствие интерлейкина-8 (ИЛ-8), без интерлейкина-6 (ИЛ-6), нет системного воспаления.

При цистите — значительная пиурия и ИЛ-8, дискретно — ИЛ-6 и также нет системного воспаления.

При пиелонефрите — значительная пиурия и ИЛ-8, значительно ИЛ-6, наблюдается системное воспаление. В целом ИЛ-6 и ИЛ-8 выступают маркерами системного воспаления.

Какие задачи стоят перед лечением ИМП?

Чтобы избежать ненужного назначения антибактериальных препаратов, нужна стратегия рационального использования антибактериальных препаратов в амбулаторной и госпитальной практике. Здесь существует несколько задач: улучшить осведомленность и понимание устойчивости к антибактериальным препаратам, усилить эпиднадзор и исследования, уменьшить инфекционную заболеваемость, оптимизировать использование антибиотиков и обеспечить устойчивые инвестиции в борьбу с устойчивостью к антибактериальным препаратам.

Исследование, проведенное в 2008 году швейцарскими специалистами, показало уровень резистентности уропатогенных *E. Coli* у детей к ампициллинам выше 40%, а к ко-тримоксазолу — порядка 20%. Самые низкие уровни резистентности — около 0% — были показаны к ко-амоксиклаву и цефалоспорином третьего поколения [11]. Здесь, однако, возникает вопрос о лечении пиелонефрита, поскольку не все из препаратов с низкой резистентностью достигают нужной концентрации в почках.

Опциями для стартовой терапии пиелонефрита являются цефалоспорины третьего поколения и защищенные пенициллины. Выбор антибиотика при этом основан на чувствительности флоры и способности создавать высокие концентрации в почечной ткани — выше МПК возбудителя. Исследование эффективности терапии острого пиелонефрита, в котором было обследовано 306 детей в возрасте от 1 до 24 месяцев, показало отсутствие преимуществ внутривенного введения антибактериальных препаратов. Первая группа в исследовании полу-



чала цефиксим внутрь в течение 14 дней, вторая группа — цефотаксим три дня внутривенно, затем цефиксим 11 дней [12]. Еще в 2016 году цефиксим являлся одним из наиболее активных антибиотиков в отношении основных возбудителей ИМП с уровнями чувствительности 91–100%, однако за последние годы, как отметила Ирина Николаевна, резистентность к нему заметно выросла на территории РФ [13].

Сейчас в России и во многих странах мира отмечается резкое снижение чувствительности внебольничных уропатогенов. Также во внебольничной среде отмечается значительный рост продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и устойчивости к фторхинолонам. Энтеробактерии, прежде всего *E. Coli*, обладают высокой способностью к формированию вторичной резистентности к антибиотикам различных классов.

В исследовании динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в различных субпопуляциях пациентов ДАРМИС-2018 участвовали 32 центра из 24 городов России, выделен 1161 бактериальной изолят. Данные собраны в период 2017–2018 гг.

Изоляты получены от детей и взрослых обоих полов всех возрастных групп с острыми и обострением хронических внебольничных ИМП при выделении возбудителя в диагностически значимом титре.

У детей и подростков в 79,7% случаев выделялась *E. Coli*, а в 7,8% — *Klebsiella pneumoniae*. Самые высокие показатели чувствительности *E. Coli* наблюдались для фосфомицина (99%) и нитрофурантоина (97,1%).

Из парентеральных препаратов ни одного резистентного изолята кишечной палочки не было. Чувствительность к амикацину и пиперациллину/тазобактаму составила 97,1% и 90,2% соответственно.

Высокая частота резистентных штаммов *E. Coli* было зарегистрирована к ампициллину (50,1%), амоксициллину/клавулановой кислоте (47,1) и триметоприму/сульфатаметоксазолу (31,4%). Чувствительность изолятов кишечной палочки к цiproфлоксацину составила 80,4%. Статистически значимым оказалось увеличение продукции БЛРС: с 6,3% до 23,5%. Чувствительность к цефалоспорином составляла около 80%, к цефепиму — 80,4%, цефиксиму — 79,4%, цефотаксиму — 80,4%, цефтазидиму — 81,4% и цефтибутену — 80,4%.

Итак, можно отметить рост резистентности к большинству антимикробных препаратов энтеробактерий, в частности *E. Coli*, на территории России. ■

Также отмечается высокая частота резистентности к фторхинолонам и резкий рост продукции БЛРС у энтеробактерий. Следует учитывать эти данные, а также результаты локального мониторинга чувствительности уропатогенов и своевременной и достоверной микробиологической диагностики. У детей препаратом выбора остается цефиксим. Нерациональны аминопенициллины, цефалоспорины первого поколения, нитрофурантоин, фосфомицин, аминогликозиды или ряд других препаратов.

Рецидивирующие ИМП у детей

Рецидивирующая ИМП может быть результатом реинфекции, причем разными микроорганизмами, или же бактериальной персистенции: инфекции того же вида из очага внутри мочевыводящих путей. В отечественных клинических рекомендациях «Инфекции мочевыводящих путей у детей» для антимикробной профилактики рецидивов рекомендованы ко-тримоксазол и фуразидин, однако Ирина Николаевна считает этот выбор спорным за счет низкой чувствительности микроорганизмов в России к рекомендуемым препаратам, как и в принципе назначение антибактериальной профилактики.

Дополнительно в отдельных случаях рекомендуется использовать фитотерапию с бактерицидным действием. Вместе с тем в международной практике вопрос о противорецидивной терапии остается спорным [14]. Американское исследование, проведенное в трех штатах с участием 694 детей показало, что антимикробная профилактика не связана с уменьшением риска рецидивов ИМП [15].

Клинические рекомендации Центра по здоровью матери и ребенка в США отмечают, что антибактериальную профилактику не следует регулярно рекомендовать младенцам и детям после одного эпизода ИМП, а бессимптомная бактериурия у детей и младенцев не должна лечиться антибактериальными препаратами. Для снижения риска рецидивов ИМП в последнее время часто также назначаются про-, пребиотики и модифицированные диеты.

Также Ирина Николаевна отметила, что российский рынок биологически активных добавок (БАД) является самым динамично развивающимся в мире, однако если в развитых странах добавки регулярно потребляют от 60 до 90% населения, то в России пока этот показатель не больше 30–35%. БАДы не являются лекарствами и не все из них, к сожалению, подвергаются экспертизе не-

обходимого уровня. Санитарным законодательством России допускаются только следующие формулировки в инструкциях по использованию БАДов:

- для оптимизации углеводного, жирового, витаминного или иного обмена веществ;
- для нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем организма человека;
- для снижения риска заболеваний;
- для нормализации микрофлоры желудочно-кишечного тракта;
- в качестве энтеросорбентов.

Иные формулировки для применения на этикетках БАДов являются незаконными [16]. В соответствии с федеральным законом от 02.01.2000 г. «О качестве и безопасности пищи» БАДы относятся к пищевым продуктам. Врач может назначать только добавки, входящие в реестр биологически активных добавок, рекомендованных Минздравом России. В протоколе ведения больного врач должен указывать диетические назначения БАДов, если таковые предусмотрены. Стоит иметь в виду, что БАД аналогичного состава не является аналогом лекарственного средства. Также с недавних пор в УК РФ появилась статья 238.1, по которой за производство и распространение фальсифицированных лекарственных средств и БАДов уголовную ответственность несут не только производители, но и распространители.

В заключение Ирина Николаевна выделила новые, перспективные методы лечения ИМП. В частности, это пероральный прием маннозидов, активное ведение бактерий низкой вирулентности в мочевые пути, «пероральные вакцины» — лизаты с активированными уропатогенными штаммами, парентеральные вакцины, генная терапия, а также таргетная терапия — применение ингибиторов IL-1β. По большей части эти методики находятся на стадии экспериментальных работ. ■

Источники:

1. Finucane T. E., *J Am Geriatric Soc*, 2017
2. Tabasi M. et al., 2016
3. Huma Siddiqui, 2011
4. Echavarria et al., 1998, 2008
5. Shinohara et al., 1993
6. Paduch, 2007
7. Egli et al., 2009
8. Santiago-Rodriguez et al., 2015
9. Nicolle L. E., 2016
10. Darouiche R. O. et al., *Urology*, 2011
11. Borsari et al., 2008
12. Hoberman A. et al., 2000
13. Kresken M. et al., *Clin Microbiol Infect*, 2016
14. Aftab S. et al., 2010
15. Conway P. H. et al., *JAMA*, 2007
16. Приказ МЗ РФ от 15.04.1997 №117

Антибактериальной терапии при беременности: есть ли повод для беспокойства?



О.У. Стецюк

К.м.н., старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (г. Смоленск)

Ольга Ульяновна Стецюк, к. м. н., старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

Минздрава России в одном из выступлений рассказала об аспектах применения антибиотиков у беременных пациенток.

Причины назначений антибиотиков при беременности

Около 20–30% женщин получают антибактериальную терапию во время беременности, так что антибиотики составляют около 80% всех назначений рецептурных лекарственных средств у беременных [1–3]. При этом практически все препараты проникают через плаценту и могут воздействовать на плод, а использование антибиотиков при беременности остается недостаточно изученным [4]. Как правило, инструкции по применению даже самых безопасных антибиотиков содержит фразу о том, что применение препарата возможно, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода. Таким образом, решение о назначении или неназначении таких препаратов приводит врача на очень зыбкую юридическую почву.

К числу наиболее распространенных инфекций у беременных относятся бактериальный вагиноз (15–30%), кандидозный вагинит (5–20%) и колонизация *S. agalacticae* (10–30%). В 2–10% случаев наблюдается амнионит, в 4–8% — бессимптомная бактериурия, в 3–7% — пиелонефрит и так далее [5].

Ряд физических изменений в организме женщины даже при нормальной беременности может влиять на фармакокинетику лекарственных средств. В частности, может наблюдаться непредсказуемое всасывание пероральных препаратов, повышение концентрации лекарственных средств у плода и понижение у беременной. Ускорение почечного кровотока и повышение проницаемости фетоплацентарного барьера с увеличением срока беременности могут ввести к необходимости повышения дозы и кратности введения лекарственных средств. Повышение объема циркулирующей

жидкости в организме ведет к необходимости повышения нагрузочной дозы и недооценке концентрации свободных лекарственных средств.

Виды влияния лекарственных препаратов на беременность

Можно выделить целый ряд возможных неблагоприятных эффектов лекарственных средств при внутриутробном воздействии у беременных. Прежде всего, выделяется тератогенный эффект — влияние лекарственных средств на активность генов, возникновение мутаций, повреждение хромосом, воздействие на функции клеток, ингибирование активности ферментов и изменение проницаемости мембран. В результате нарушается процесс межклеточного взаимодействия и миграции клеток, что приводит к возникновению пороков развития.

Также в числе возможных событий внутриутробная гибель плода и спонтанный аборт, задержка внутриутробного развития, низкая масса тела при рождении, преждевременные роды и осложнения в родах. Наконец, нужно отметить нежелательные реакции у новорожденного и отдаленные последствия внутриутробного воздействия препаратов.

Тератогены — химические вещества, которые вызывают нарушения развития плода при воздействии во внутриутробном периоде — характеризуются специфичностью вызываемых аномалий. Эффект зависит от периода развития плода, дозы и длительности воздействия.

Применение лекарственных средств на разных сроках беременности, таким образом, приводит к разным возможным последствиям. Так, в первом триместре (1–12 недель) наблюдается эффект «все или ничего», поскольку на 3–8 неделях происходит формирование основных органов и систем плода. Со своей стороны Ольга Ульянова отметила, что зачастую назначение антибактериальных препаратов в первом триместре несет за собой меньшие последствия, чем нелеченая инфекция. Во втором триместре (4–6 месяцев) продолжается формирование мозга и урогенитальной системы, происходит рост и развитие функций плода. В третьем триместре (6–9 месяцев) могут наблюдаться специфические эффекты. В частности, при приеме сульфаниламидов — желтуха, нитрофурантоина — гемолитическая анемия при дефиците глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы, клиндамицина вагинально — низкая масса тела. Возможны нарушения непосредственно перед родами и в родах, а также нежелательные реакции у новорожденных. ■

Среди отдаленных последствий применения антибактериальных препаратов во время беременности различные авторы называют повышение риска развития у детей бронхиальной астмы и бронхообструкции, ожирения, среднего отита и тимпаностомии, а в случае применения макролидов — ДЦП и эпилепсии [6–13].

Категории безопасности FDA

Долгое время (1979–2015 гг.) при назначении препаратов использовались категории безопасности лекарственных средств при беременности, разработанные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Всего их выделялось пять.

1. Категория А — в исследованиях доказано отсутствие неблагоприятного воздействия на плод в первом триместре беременности и далее, риск отсутствует.

2. Категория В — исследований у беременных не было, но у животных не выявлено репродуктивной токсичности, нет доказательств риска.

3. Категория С — исследований у беременных не было, но у животных выявлено неблагоприятное воздействие на плод, риск не исключен, но препарат может применяться, если польза превосходит предполагаемый риск.

4. Категория D — показано неблагоприятное воздействие лекарственного средства на плод человека, риск доказан, но препарат может назначаться по жизненным показаниям.

5. Категория X — у животных и/или человека выявлены нарушения развития плода, при этом риск применения лекарственного средства при беременности превосходит потенциальную пользу, применение неоправданно.

С 2015 г. эти категории устранены как не всегда соответствующие имеющейся научной информации и введены правила маркировки лекарственных средств при беременности и лактации FDA (Pregnancy and Lactation Labeling Rule, PLLR). В соответствии с ними, информация о безопасности лекарственных средств включается в следующие разделы и подразделы по медицинскому применению рецептурных лекарственных препаратов:

- Применение при беременности (регистр воздействия на беременных; краткое описание риска; клинические соображения; имеющиеся данные).
- Применение при лактации, включая назначение кормящим женщинам (краткое описание риска; клинические соображения; имеющиеся данные).

- Применение у женщин и мужчин с сохраненным репродуктивным потенциалом (проведение теста на беременность; контрацепция; бесплодие).

Вместе с тем, как отметила Ольга Ульяновна, новые правила привели к тому, что большинство фармацевтических компаний предпочитают обходиться обтекаемыми формулировками в инструкциях по применению лекарственных средств. Если вернуться к старой категоризации, к категории В можно отнести пенициллины, цефалоспорины, линкосамиды (в частности, клиндамицин, линкомицин под вопросом из-за возможной гепатотоксичности), а также фосфомицин. Под сомнением возможность причисления к этой группе нитрофуранов из-за сообщений о связанных с ними пороках развития. Макролиды относят к категории В и С. Тетрациклины — к категории D. Аминогликозиды — к категории С или D.

Клинические исследования на беременных

Как напомнила Ольга Ульяновна, частота врожденных аномалий в популяции составляет порядка 2–3%, причем в 75% случаев их причина остается неизвестной: генетические причины, нарушения питания у матери, лекарственные средства, поллютанты и так далее). В большинстве случаев сложно оценить, является ли определенное вещество тератогенным, а клинические исследования у беременных женщин обычно не проводятся.

Исследования на животных не позволяют, в свою очередь, точно оценить риск при применении препарата у человека. Так, конкордантность при наличии тератогенного эффекта у человека при использовании лекарственных средств на мышах составляет 85%, кроликах — 60%, обезьянах — 30%. При отсутствии тератогенного эффекта конкордантность составляет на мышах уже 35%, на кроликах — 70%, а на обезьянах — 80%. К тому же риск неблагоприятных эффектов возрастает с увеличением числа используемых препаратов. Для проведения популяционных исследований с целью установления степени риска необходима большая выборка, формирование которой сопряжено с большими сложностями.

Ранее проводился ряд исследований применения эритромицина во время беременности. Использовалась венгерская база данных по врожденным аномалиям за 1980–1996 гг. с указанием 22 865 случаев и 38 151 случай контроля. Эритромицин получали 285 женщин. По итогу тератогенного риска для плода не выявлено, но определен более высокий риск возникновения пороков сердечно-сосудистой системы [14]. ■

В 2005 году аналогичное исследование было проведено в Швеции. Использовался шведский медицинский регистр рождаемости за 1995–2002 годы с данными 677 028 новорожденных, включая 3546 детей, матери которых применяли эритромицин во время беременности. Достоверно установлен повышенный риск возникновения врожденных аномалий развития (ОШ = 1,24, 95% ДИ 1,01–1,51). Также зафиксировано повышение частоты возникновения аномалий сердечно-сосудистой системы (ОШ = 1,92, 95% ДИ 1,37–2,68). Помимо этого, отмечено повышение риска возникновения пилоростеноза у новорожденных, матери которых принимали эритромицин во время беременности (ОР = 3,0, 95% ДИ 1,1–8,5) [15].

В 2013 году проводилось исследование применения макролидов во время беременности [16]. По результатам, использование макролидов, кроме эритромицина, в первом триместре не сопровождалось повышением риска врожденных пороков развития сердца (ОШ = 1,7, 95% ДИ 0,4–1,3) или пилоростеноза (ОШ = 1,7, 95% ДИ 0,6–4,6). Применение макролидов третьем триместре также не увеличивало риск пилоростеноза. В 2020 году было предпринято еще одно исследование применения макролидов во время беременности, где оно сопровождалось повышением риска больших пороков развития (ОР = 1,55, 95% ДИ 1,19–2,03) и врожденных пороков развития сердца (ОР = 1,62, 95% ДИ 1,05–2,51) в сравнении с применением пенициллинов. В этом исследовании применение макролидов в любом триместре повышало также риск развития урогенитальных аномалий, в частности, гипоспадии (ОР = 1,58, 95% ДИ 1,14–2,19) [17].

В канадском популяционном исследовании проводился анализ данных когорты беременных в провинции Квебек за 1998–2008 гг. Всего рассматривались данные 139 938 детей с применением антибиотиков в первом триместре и врожденными пороками развития на первом году жизни. Определено, что применение клиндамицина связано с повышением риска врожденных пороков развития, в частности, аномалий костно-мышечной системы (сОШ = 1,67, 95% ДИ 1,12–2,48) и дефекта межпредсердной/межжелудочковой перегородки (сОШ = 1,81, 95% ДИ 1,04–3,16). Кроме того, применение доксициклина повышало риск аномалий системы кровообращения (сОШ = 2,38, 95% ДИ 1,21–4,67), пороков развития сердца (сОШ = 2,46, 95% ДИ 1,21–4,99) и дефекта межпредсердной/межжелудочковой перегородки (сОШ = 3,19, 95% ДИ 1,57–6,48) [18].

Препараты выбора при инфекционных заболеваниях во время беременности

Таким образом, для лечения инфекций дыхательных путей и лор-органов во

время беременности в распоряжении врачей из трех основных групп препаратов (β -лактамы, макролиды и фторхинолоны) остаются только первые две, при этом из числа макролидов исключается кларитромицин, под большим вопросом эритромицин. Остается доступным только азитромицин, о негативном воздействии которого при беременности на сегодня нет данных. Наиболее безопасными можно считать β -лактамы: амоксициллин, ИЗП и цефалоспорины. В итоге как препараты первой линии при беременности рассматриваются пенициллины и цефалоспорины.

В то же время существует ряд показаний к применению во время беременности β -лактамов:

- как препараты выбора у пациенток без гиперчувствительности пенициллину;
- инфекция верхних (отит, синусит, тонзиллофарингит) и нижних (ОХБ, пневмония) дыхательных путей;
- инфекции мочевыводящих путей (бессимптомная бактериурия, цистит, пиелонефрит);
- стрептококки группы В, листерии;
- хламидийная инфекция (амоксициллин);
- периперационная антибактериальная профилактика при кесаревом сечении и других хирургических вмешательствах (амоксициллин/клавуланат, цефазолин, цефуроксим).

В свою очередь, макролиды выступают препаратами выбора у пациенток с аллергией на пенициллин, реже — как альтернатива β -лактамам при инфекциях верхних (отит, синусит, тонзиллофарингит) и нижних (ОХБ, пневмония) дыхательных путей (азитромицин), а также хламидийной инфекции (азитромицин) и токсоплазмозе (спирамицин).

ББУ при беременности

Высоко распространена при беременности бессимптомная бактериурия (2–7% случаев), существенно повышающая риск развития пиелонефрита, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода, низкой массы тела при рождении и сепсиса. Так, частота развития пиелонефрита при нелеченой бессимптомной бактериурии при беременности составляет от 16% до 65%, в среднем 27,8%. Применение антибактериальных препаратов снижает частоту развития пиелонефрита при бессимптомной бактериурии у беременных на 80%, так что антибактериальная терапия в таких случаях является обязательной [19, 20]. ■

В США центры по контролю и профилактике заболеваний проанализировали 34 864 случая внебольничных инфекций мочевых путей: бактериурии и острого цистита за 2014 год, причем 68,9% беременных получали антибиотики. В первом триместре беременности наиболее часто использовались нитрофурантоин (34,7%), ципрофлоксацин (10,5%), цефалексин (10,3%) и ко-тримоксазол (7,6%). Важно, что 4 из 10 женщин получали антибактериальные препараты, не рекомендованные во время беременности [21].

Безопасными для лечения инфекций мочевыводящих путей во время беременности на сегодня признаются пенициллины, включая ингибиторозащищенные (амоксциллин/клавуланат), все цефалоспорины, карбапенемы, кроме имипенема, и фосфомицин. Это препараты категории В, согласно старой системе категоризации. Не до конца ясно, можно ли относить к этой категории нитрофураны, однако на сегодня есть данные, подтверждающие, что их применение прочно ассоциировано с развитием врожденных пороков сердца, в частности, синдромом гипоплазии левых отделов сердца [22, 23].

Согласно действующим отечественным рекомендациям, препаратом выбора при лечении бессимптомной бактериурии и острого цистита у беременных является фосфомицин 3 г однократно. Также может применяться нитрофурантоин 100 мг 2 р/с на 5–7 дней, предпочтительно во втором триместре. Альтернативно могут назначаться цефалоспорины третьего поколения (цефиксим, цефтибутен 400 мг 1 р/с на 3–7 дней), цефуроксим (250–500 мг 2 р/с на 7 дней) и ко-амоксиклав (625 мг 3 р/с на 3–7 дней) [19].

По данным американских исследователей, применение сульфаниламидов и нитрофурантоина во время беременности сопряжено с потенциальным риском возникновения врожденных дефектов, включая анэнцефалию, пороки сердца и расщелину верхней губы твердого неба, а также повышенный риск развития гемолитической анемии у новорожденного при применении в третьем семестре при дефиците глюкозо-6-дегидрогеназы. Американский колледж акушеров и гинекологов отметил в 2011 году, что назначение сульфаниламидов и нитрофурантоина в первом триместре беременности возможно только в случаях, когда применение других, более безопасных антибиотиков нецелесообразно с клинической точки зрения [21].

Исследование ДАРМИС 2018 года, рассматривавшее чувствительность изолятов *E. Coli*, выделенных у беременных со внебольничными инфекциями мочевых путей в России, показало, что частота продукции бета-лактамаз расширенного спектра, вызывающих резистентность к цефалоспорином, относительно невелика: 6,8% [24]. Что

касается ампициллина и амоксициллина клавуланата, активность этих препаратов может быть недостаточной за счет высоких уровней резистентности к ним. То же относится к ко-тримоксазолу.

В то же время Ольга Ульяновна подчеркнула, что не считает применение препаратов цефалоспоринового ряда у беременных оправданным для лечения не угрожающих жизни инфекций, таких как бессимптомная бактериурия и цистит, поскольку их прием повышает уровни резистентности микроорганизмов, что может в дальнейшем напомнить о себе при необходимости лечения более серьезных состояний.

Таким образом, в условиях повсеместного роста и распространения устойчивости уропатогенов к β -лактамам и фторхинолонам фосфомицин является препаратом первого ряда для лечения неосложненных инфекций мочевых путей (цистит), лечения и профилактики рецидивирующих инфекций мочевых путей и бессимптомной бактериурии у беременных. Однократный прием 3 г фосфомицина равен по клинической и микробиологической эффективности трехдневному курсу фторхинолонов, пятидневному курсу ко-тримоксазола или 7-дневному курсу нитрофурантоина. Частота нежелательных реакций на этот препарат составляет 3–5%, обычно это диарея, тошнота и головная боль. Помимо этого, одна доза фосфомицина оказывает минимальное влияние на нормальную микрофлору кожи и желудочно-кишечного тракта [25, 26].

На сегодня не выявлено неблагоприятных последствий терапии фосфомицином как в отношении течения беременности, так и для развития плода. Проведенный мета-анализ рандомизированных клинических исследований показал, что применение фосфомицина во время беременности сопровождалось достоверно меньшей частотой нежелательных реакций, чем при назначении других антибиотиков (ОР = 0,35, 95% ДИ 0,12–0,97) [27].

Частая проблема, в том числе и у беременных, — кандидозный вульвовагинит. Известно о ряде неблагоприятных эффектов применения флуконазола во время беременности. В частности, это повышение риска спонтанного аборта и возникновения дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок при применении в первом семестре в дозе более 150 мг [28–30].

Принципы назначения препаратов при беременности

В завершение своего выступления Ольга Ульяновна выделила ряд принципов назначения лекарственных средств при беременности: ■

- Оценивать соотношение рисков неблагоприятного воздействия антибактериальных препаратов на плод и последствий нелеченой инфекции как для беременной, так и для плода.

- Назначать антибиотики во время беременности строго по показаниям: при бактериальной инфекции или для ее профилактики.

- По возможности назначать хорошо изученные антибактериальные препараты, давно применяющиеся в клинической практике.

- По возможности назначать антибиотики с узким спектром активности.

- Использовать минимальные эффективные дозы и короткие курсы лечения.

- Строго следовать инструкции по применению препарата.

- Обсуждать риски терапии и отсутствия лечения с беременной пациенткой.

- Подробно заполнять медицинскую документацию.

Ольга Ульяновна подчеркнула, что беременность не должна являться причиной отказа от приема антибиотиков при наличии показаний для лечения инфекции у матери. Пенициллины, в том числе ИЗП, цефалоспорины, карбапенемы, кроме имипенема, и фосфомицин являются безопасными препаратами в любом триместре беременности. Наконец, непреднамеренное применение любого из антибиотиков на ранних сроках беременности либо назначение его по показаниям для лечения инфекции у беременной не должно рассматриваться как основание для прерывания беременности. ■

Источники:

1. Santos F. et al., 2010

2. De Jonge L. et al., 2014

3. Engeland A. et al., 2018

4. Rubin P. C., 2000

5. Newton E., 2008

6. Murk W. et al., 2011

7. Zhao D. et al., 2015

8. Popovic M. et al., 2016

9. Principi N., Esposito S., 2016

10. Mueller N. T., 2015

11. Poulsen M. N. et al., 2017

12. Pedersen T. M. et al., 2017

13. Meeraus W. H. et al., 2015

14. Czeizel A. E. et al., 1999, 2000

15. Kallen B. A. J. et al., 2005

16. Lin K. J. et al., 2013

17. Fan H. et al., 2020

18. Muanda F. T. et al., 2017

19. Перепанова Т. С. и соавт., 2017

20. Newton E., 2008

21. Ailes E. C. et al., 2018

22. Crider K. S. et al., 2009

23. Goldberg O. et al., 2015

24. Палагин И. С. и соавт., 2019

25. Gupta K. et al., 2011

26. Naber K. G., 2014

27. Falagas M. E. et al., 2010

28. Berard A. et al., 2019

29. Barzin A., Mounsey A., 2016

30. Molgaard-Nielsen D. et al., 2016



ЛЕЧИТЕ БИЗНЕС-КЛАССОМ^{1,3,4}

РЕКЛАМА

3 ДНЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ^{1*}

№1

Единственная вагинальная форма тинидазола в России²



Антибактериальное, противогрибковое,
противопаразитарное действие¹

3 дня
курс лечения

Короткий курс повышает
комплаентность к терапии³

1. Инструкция по применению Гайморакс®. РГ-00007 от 20.10.2015.
[http://gls.rsmzind.ru/gls/ASpx?RegNumber=&MinId=9a2%20d8%20b8%20bd%20b8%20b4%20d0%20b6%207b%20c7%20be%20bb&f=TradeName&&OwnerName=&MinFor=&MinForCountry=&isfs=&OidSIN=1®type=1&page](http://gls.rsmzind.ru/gls/ASpx?RegNumber=&MinId=9a2%20d8%20b8%20bd%20b8%20b4%20d0%20b6%207b%20c7%20be%20bb&f=TradeName&&OwnerName=&MinFor=&MinForCountry=&isfs=&OidSIN=1®type=1&pageSize=10&OrderType=desc&pageNum=1)
[Size=10&OrderType=desc&pageNum=1](http://gls.rsmzind.ru/gls/ASpx?RegNumber=&MinId=9a2%20d8%20b8%20bd%20b8%20b4%20d0%20b6%207b%20c7%20be%20bb&f=TradeName&&OwnerName=&MinFor=&MinForCountry=&isfs=&OidSIN=1®type=1&pageSize=10&OrderType=desc&pageNum=1) 17.06.2019.
 2. Давыдов А. П., Тасмагомбетов Э. Эффективность применения препарата гаймораксин при лечении воспалительных заболеваний пазух носа // Гинекология. – 2015. – № 4. – С. 54–55
 3. CDC 2015. Guidelines Center for Disease Control and Prevention, 2015; 1:44076.

Торговое название: Гайномакс®, **Регистрационный номер:** ПН-00070002 от 20.10.2015. МНН: тинидазол + тиокозонал. **Лекарственная форма:** суппозитории вагинальные. **Состав:** каждый суппозиторий содержит активные вещества – тинидазол 150 мг и тиокозонал 100 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство комбинированное (противомикробное и противопротозойное средство + противогрибковое средство). **Код АТХ:** G01AF26. **Показания к применению:** лечение вагинита, вызванного возбудителями родов Candida, Trichomonas и Gardnerella (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит), а также микст-инфекций. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тинидазолу, тиокозоналу или другим компонентам препарата; беременность; период лактации. **Взаимодействие с другими препаратами:** при одновременном приеме с пероральными контрацептивами необходимо применять дополнительные методы предохранения. **Побочные эффекты:** при применении препарата возможно, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода: грудное вскармливание; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** интравагинально. Препарат применяют по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней. Альтернативная схема применения: по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день (утром и на ночь) в течение 3 дней. **Побочные действия.** Местные реакции: зуд – отек, раздражение слизистой оболочки влагалища; чувство жжения, зуд, выделения. Со стороны нервной системы: головная боль – головокружение. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота – диарея. Аллергические реакции: крапивница – ангионевротический отек. **Форма выпуска:** суппозитории вагинальные 150 мг + 100 мг. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: по рецепту. **Производитель:** Эмбили Кан Сан Лтд Шти, Турция.

Gyn/RU/062019/33

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

ООО «Ацино Рус» 129110, г. Москва, Олимпийский пр-т, д. 16, стр. 5, этаж 5, пом. 1. Тел.: +7 (495) 502 9247, e-mail: Info_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss.
Организация, принимающая претензии по препарату Гайномакс® на территории РФ: Представительство компании «Экспатис Хелскае», С.П., 119049, Россия, г. Москва, Якиманский пер., д. 6. Телефон +7 (495) 648 39 47, contact.Moscow@exelitis.com

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ

Роль оксидативного стресса при хроническом рецидивирующем цистите у женщин

М.Б. Лемтюгов - ассистент кафедры урологии УО ГГМУ

Н.И. Симченко - д.м.н., доцент, заведующий кафедры урологии УО ГГМУ

О.Л. Быков - ассистент кафедры урологии УО ГГМУ

И.А. Новикова - д.м.н., профессор заведующий кафедры клинической лабораторной диагностики УО ГГМУ

Д.А. Зиновкин - ассистент кафедры патологической анатомии УО ГГМУ

УО «Гомельский государственный медицинский университет» (Республика Беларусь, г. Гомель)

На фоне нарушений про/антиоксидантного баланса формируется патологический порочный круг длительного часто рецидивирующего течения хронического цистита, с изнурительными клиническими проявлениями, что существенно снижает качество жизни пациентов.

В последние десятилетия отмечается рост случаев хронического цистита у женщин трудоспособного возраста. Данное заболевание зачастую имеет вялое часто рецидивирующее течение, в ряде случаев резистентное к этиотропному лечению [1]. У женщин молодого и среднего возраста рецидивирующий цистит может приводить к длительной и/или повторной нетрудоспособности вследствие частых обострений, при этом на фоне дизурических симптомов и болевых ощущений нередко существенно снижается качество жизни таких пациентов [2-4]. Воспаление, нарушение кровотока, ишемия, гипоксия и реперфузия при хроническом рецидивирующем цистите являются следствием оксидативного стресса, возникающего в результате накопления свободных радикалов [5].

Оксидативный стресс приводит к повреждению клеточных и субклеточных структур и усугублению хронического цистита, формируя патологический порочный круг длительного часто рецидивирующего течения хронического цистита [6, 7]. Однако, в связи с многокомпонентностью защитной системы организма человека, определение отдельных ее показателей не дает представления о том, носят ли выявляемые сдвиги компенсаторный характер или являются отражением оксидативного стресса [8]. Для ответа на этот вопрос мы использовали метод хемилюминесцентного анализа биологических жидкостей, который



основан на изучении интенсивности свечения, возникающего при переходе вещества из возбужденного состояния в стабильное [9].

Целью данного исследования было изучение показателей про- и антиоксидантного баланса организма у пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, а также определение взаимосвязей параметров про/антиоксидантной системы с болью, дизурией и качеством жизни женщин, страдающих данным заболеванием.

Материалы и методы

Исследование было одобрено комитетом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет». У всех пациенток, участвовавших в исследовании, было получено информированное согласие. Данная работа состояла из двух этапов: на первом этапе оценивался про/антиоксидантный статус пациенток с хроническим рецидивирующим циститом в сравнении с условно здоровыми женщинами; на втором проводился анализ взаимосвязей между про/антиоксидантным статусом и клиническими симптомами хронического рецидивирующего цистита.

В исследуемую группу были включены 30 пациенток, проходивших лечение по поводу хронического рецидивирующего цистита в урологическом отделении Гомельской клинической больницы №2 в период с марта 2017 по декабрь 2019 года. В группу сравнения были включены 30 условно здоровых женщин, не имевших урологических, воспалительных, аутоиммунных и опухолевых заболеваний, наличие которых могло привести к изменению про/антиоксидантного статуса. Медиана возраста пациенток составила 34,5, (28,3; 48,2) лет.

Для оценки про/антиоксидантного статуса использовался скрининговый метод люминолзависимой хемилюминесценции сыворотки крови с использованием сканирующего спектрофлуориметра Agilent Cary Eclipse (Varian Cary, США). Определялись показатели $I_{\max}$ и S , где $I_{\max}$ (%) — максимальная интенсивность свечения – информирует о потенциальной способности биологического объекта (сыворотки крови) к свободно-радикальному окислению липидов, а S (%) – светосумма за 30 с – отражает содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободно-радикального окисления, данный показатель обратно пропорционален антиоксидантной активности пробы. Индекс резерва ($I_{\max}/S$) – ■

являлся показателем, отражающим соотношение вышеперечисленных параметров.

Для оценки таких клинических параметров как болевой синдром, дизурия и качество жизни проводилось анкетирование пациенток с хроническим рецидивирующим циститом с использованием 100-бальной аналоговой шкалы (табл. 1) и анкеты качества жизни QoL [10].

Для оценки нормальности распределения исследуемых параметров был проведен тест на нормальность Краскела-Уоллиса (табл. 2). В связи с тем, что нормальность распределения параметров I_{max} (%) и I_{max}/S отличалась от нормальной, данные параметры были представлены в виде медианы (25; 75-процентилей), сравнение групп проводилось с использованием теста Манна-Уитни. Распределение для параметра S (%) было нормальным, данные были представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, сравнение групп по данному параметру проводилось с применением t критерия Стьюдента. Для выявления пороговых

Таблица 1. Аналоговая шкала боли и дизурии

Table 1. The analog scale of pain and dysuria

Боль Pain	Баллы Points	Дизурия Dysuria
Боль не беспокоит No pain	0	Дизурия не беспокоит No dysuria
Боль беспокоит незначительно Mild pain	20	Дизурия беспокоит Mild dysuria
Боль немного беспокоит Moderate pain	40	Дизурия существенно беспокоит Moderate dysuria
Боль существенно беспокоит Severe pain	60	Дизурия существенно беспокоит Severe dysuria
Боль значительна, сознание пациентки сконцентрировано на боли The pain is significant, the patient's mind is focused on the pain	80	Дизурия значительна, пациентка сконцентрирована на дизурии The dysuria is severe the patient's mind is focused on the pain
Боль настолько сильна, насколько пациентка может ее представить The pain is as severe as the patient can imagine it	100	Дизурия невыносима Dysuria is unbearable

Таблица 2. Результаты теста на нормальность

Table 2. The results of test for normality

Параметры Parameters	n	Краскел – Уоллис (W) Kruskal – Wallis	p
I_{max}	60	0,930	0,002
S	60	0,965	0,0847
I_{max}/s	60	0,612	<0,0001

значений использовался ROC-анализ. Сравнение групп на основании порогового значения показателя проводили с использованием двухстороннего критерия Фишера. Корреляционные взаимосвязи между клиническим и про/антиоксидантными параметрами в исследуемой группе выявлялись с применением теста ранговой корреляции Спирмена (r). Оценка силы корреляций производили при помощи таблицы Чеддока [11]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ GraphPad Prism v 6.0 (GraphPad Software; США) и R (Bell Laboratories; США).

Результаты

Медиана $I_{\max}$ (%) в основной группе составила 43,6% (33,7%; 51,3%), в то время как в группе сравнения данный показатель был равен 52,2% (48,8%; 56,0%). Статистическая характеристика групп представлена на рис. 1А. При сравнении групп по данному показателю отмечались статистически значимые различия ($p=0,008$). ROC-анализ выявил, что площадь под кривой составила 0,748 (95% ДИ 0,619-0,851; $p < 0,001$), пороговое значение $I_{\max}$ (%) составило $< 42,2\%$, ■

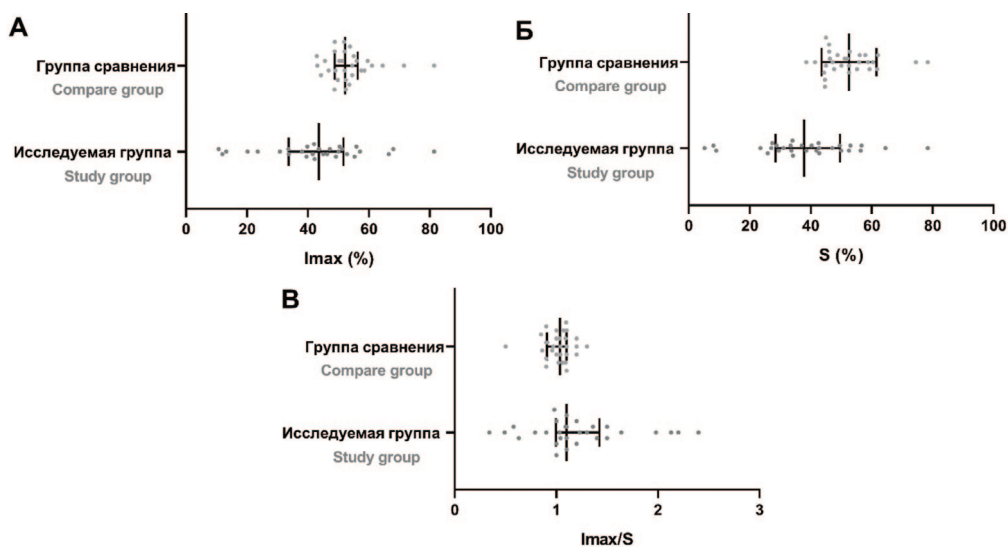


Рис.1 Статистическая характеристика групп в зависимости от параметров: А. $I_{\max}$ (%); Б. S (%); В. $I_{\max}/S$
Fig. 1. The statistical characteristic of the groups in dependence of parameters: А. $I_{\max}$ (%); Б. S (%); В. $I_{\max}/S$

чувствительность – 46,7% (95% ДИ 28,4-65,7%), специфичность – 100% (88,3-100,0%). В группе пациенток с хроническим рецидивирующим циститом $I_{\max}$ (%) менее порогового значения наблюдался у 14 пациенток, в группе сравнения данный параметр ниже порогового значения не выявлялся ни в одном случае. Двусторонний тест Фишера выявил статистически значимые различия ($p < 0,0001$).

Среднее S (%) в основной группе составила 43,6% (33,7%; 51,3%), в то время как в группе сравнения данный показатель был равен 52,2% (48,8%; 56,0%). Статистическая характеристика групп представлена на рис. 1Б. При сравнении групп по данному показателю отмечались статистически значимые различия ($p < 0,0001$). ROC-анализ выявил, что площадь под кривой составила 0,797 (95% ДИ 0,673-0,889; $p < 0,001$), пороговое значение S (%) составило $< 42,8\%$, чувствительность – 70,0% (95% ДИ 50,6-85,2%), специфичность – 93,3% (77,9-99,0%). В группе пациенток с хроническим рецидивирующим циститом S (%) ниже порогового значения наблюдался у всех 30 пациенток, в группе сравнения данный параметр ниже порогового значения определялся в 2 случаях. Двусторонний тест Фишера выявил статистически значимые различия ($p < 0,0001$).

Медиана $I_{\max}/S$ в основной группе составила 1,1 (1,0; 1,4), в то время как в группе сравнения данный показатель был равен 1,03 (0,91; 1,1). Статистическая характеристика групп представлена на рис. 1В. При сравнении групп по данному

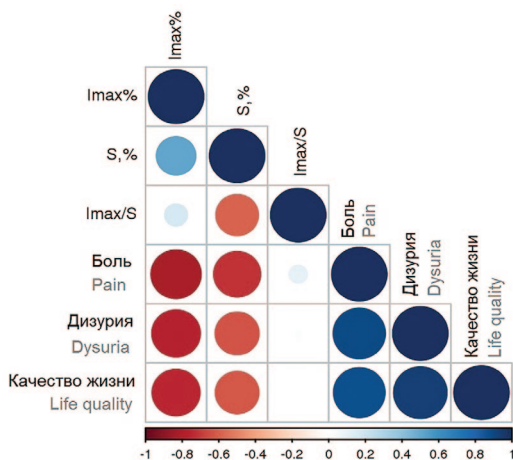


Рис. 2. Характеристика корреляционных взаимосвязей между параметрами про/антиоксидантного статуса и клиническими проявлениями хронического рецидивирующего цистита

Fig. 2. Characterization of correlated relationships between pro/antioxidant status parameters and clinical manifestations of chronic recurrent cystitis

показателю отмечались статистически значимые различия ($p=0,0495$). ROC-анализ выявил, что площадь под кривой составила 0,647 (95% ДИ 0,513-0,766; $p=0,0385$) пороговое значение $I_{\max}/S$ больше 1,2, чувствительность – 36,7% (95% ДИ 20,0-56,1%), специфичность – 96,7% (82,7-99,4%). В группе пациенток с хроническим рецидивирующим циститом $I_{\max}/S$ более порогового значения наблюдался у 13 пациенток, в группе сравнения данный параметр выше порогового значения выявлялся в 4 случаях. Двусторонний тест Фишера выявил статистически значимые различия ($p=0,002$).

Характеристика корреляционных взаимосвязей представлена на рис. 2. Выраженные прямые корреляционные связи наблюдались между болью и дизурией ($r=0,89$; $p<0,001$), качеством жизни и дизурией ($r=0,93$; $p<0,001$), болью и качеством жизни ($r=0,87$; $p<0,001$). Умеренная прямая корреляционная связь имела между параметрами $I_{\max}$ (%) и S (%) ($r=0,51$; $p<0,001$). Выраженные обратные корреляционные взаимосвязи определялись между $I_{\max}$ (%) и болью ($r=-0,82$; $p<0,001$), $I_{\max}$ (%) и дизурией ($r=-0,77$; $p<0,001$), качеством жизни и $I_{\max}$ (%) ($r=-0,75$; $p<0,001$), а так же параметром S (%) и болью ($r=-0,72$; $p<0,001$). Умеренные обратные корреляции выявлялись между параметрами $I_{\max}/S$ и S (%) ($r=-0,59$; $p<0,001$), дизурией и S (%) ($r=-0,62$; $p<0,001$), болью и S (%) ($r=-0,63$; $p<0,001$).

Обсуждение

Полученные нами данные указывают на снижение относительных значений $I_{\max}$ (%) и S (%) в группе пациенток с хроническим рецидивирующим циститом по сравнению с группой сравнения. Снижение исследуемого показателя $I_{\max}$ (%), свидетельствует о недостаточной антиоксидантной активности плазмы, в то время как угнетение показателя S (%), указывает на избыточное накопление свободных радикалов (прооксидантов), и как следствие приводит к снижению антиоксидантного потенциала ($I_{\max}/S$) плазмы крови.

Полученные нами данные согласуются с результатами К. Енерг и соавт., так же отмечавшими сдвиги в антиоксидантном статусе плазмы крови у 16 пациенток, страдающих хроническим рецидивирующим циститом [12].

Нами были выявлены как прямые, так и обратные корреляционные взаимосвязи между параметрами про/антиоксидантного статуса и клиническими проявлениями хронического рецидивирующего цистита. ■

При хроническом рецидивирующем цистите происходит инфильтрация стенки мочевого пузыря макрофагами, нейтрофилами и тучными клетками, что приводит к избыточной продукции ими свободных радикалов [14, 15]. Известно, что афферентные пути иннервирующие мочевыводящую систему проходят через первичные сенсорные афферентные нейроны, состоящие из двух типов волокон: миелинизированных (Аδ) и немиелинизированных (С) (рис. 3) [16-19]. Образующиеся свободные радикалы инициируют болевые и дизурические расстройства мочевого пузыря путем активации капсаицин-чувствительных афферентных путей С (немиелинизированных)-волокон [20]. Боль и дизурические явления, не только снижают уровень жизни, но и приводят к нарушению уродинамики нижних мочевых путей, усугубляющей воспалительный процесс (рис. 3) [21].

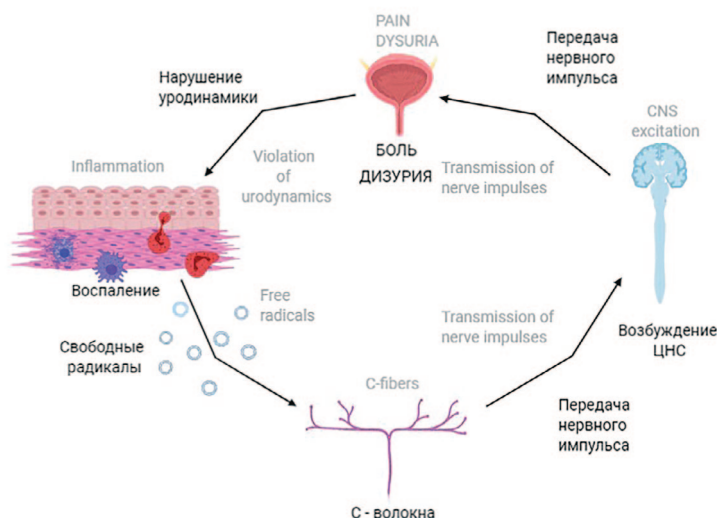


Рис. 3. Схема патогенетических изменений с участием свободных радикалов при хроническом рецидивирующем цистите у женщин
Fig. 3. Scheme of pathogenetic changes involving free radicals in chronic recurrent cystitis in women





Таким образом, проведенные нами исследования позволяют сделать вывод о том, что нарушения про/антиоксидантной системы играют одну из ведущих ролей в патогенезе хронического рецидивирующего цистита. Можно предположить, что, ликвидировав нарушения про/антиоксидантной системы мы сможем купировать клинические проявления заболевания, и улучшить качество жизни пациенток с хроническим рецидивирующим циститом.

Выводы

1. У пациенток с хроническим рецидивирующим циститом имеется статистически значимое снижение параметров I_{max} (%) ($p < 0,0001$), S (%) ($p < 0,0001$) и I_{max}/S ($p = 0,002$) в сопоставлении с группой сравнения, что свидетельствует о нарушениях равновесия про/антиоксидантного баланса.

2. Выявленные при помощи ROC-анализа пороговые значения I_{max} (%), S (%) и I_{max}/S могут быть использованы для оценки про/антиоксидантного статуса пациенток с хроническим рецидивирующим циститом.

3. Полученные данные указывают на наличие взаимосвязей между про/антиоксидантным статусом пациенток и выраженностью боли и дизурии, а также нарушением качества жизни. ■

Литература / References

1. Стрельцова О.С., Кругин В.Н. Хронический цистит: новое в диагностике и лечении. *Лечащий врач* 2008; (3): 46-50. [Strel'tsova O.S., Krupin V.N. The chronic cystitis: new in diagnostics and treatment. *Lechaschuy Vrach = Attending Physician* 2008;(3):46-50. (in Russian)].
2. Сунякова Л.А., Штейнберг М.Л., Плесовский А.М. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: диагностика и лечение. *Медицинский совет* 2011; (7-8): 70-75. [Sinyakova L.A., Shteinberg M.L., Plesovskiy A.M. Recurrent lower urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Meditinsky Sovet = Medical Council* 2011;(7-8):70-75. (in Russian)].
3. Неймарк А.И., Раздорская М.В., Оберемок П.А. Лечение рецидивирующего цистита и профилактика его обострений у женщин. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019; (2): 92-97. [Neimark A.I., Razdorskaya M.V., Oberemok P.A. Treatment of the recurrent cystitis and prevention of its exacerbation in women. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;(2):92-97. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-92-96>. (in Russian)].
4. He Y-Q, Zhang W-T, Shi C-H, Wang F-M, Tian X-J, Ma L-L. Phloroglucinol protects the urinary bladder via inhibition of oxidative stress and inflammation in a rat model of cyclophosphamide-induced interstitial cystitis. *Chin Med J* 2015; (128):956-62. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.154316>.
5. Patrick BA, Das A, Jaiswal AK. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 protects bladder epithelium against painful bladder syndrome in mice. *Free Radical Biology and Medicine* 2012;(53):1886-93. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.584>.
6. Hurst RE, Moldwin RM, Mulholland SG. Bladder defense molecules, urothelial differentiation, urinary biomarkers, and interstitial cystitis. *Urology* 2007;69. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.03.083>.

7. Dayem AA, Kim K, Lee SB, Kim A, Cho S-G. Application of adult and pluripotent stem cells in interstitial cystitis/bladder pain syndrome therapy: methods and perspectives. *J Clin Med* 2020; (9):766. doi:10.3390/jcm9030766.
8. Петренко Т.С., Новикова И.А., Зыблев С.Л., Дундаров З.А., Зыблева С.В. Состояние про/антиоксидантной системы крови у реципиентов почечного аллотрансплантата. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа* 2017; (2): 224-231. [Petrenko T.S., Novikova I.A., Zyblev S.L., Dundarov Z.A., Zyblev S.V. The condition of a pro/antioxidant blood system in renal allograft recipients. *Laboratornaya Diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory Diagnostics. Eastern Europe* 2017;(2):224-231. (in Russian)].
9. Петренко Т.С., Новикова И.А. Характеристика параметров люминолзависимой хемилюминесценции липидов плазмы крови пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа* 2013; (1): 68-75. [Petrenko T.S., Novikova I.A., Characterization of parameters of luminol-dependent chemiluminescence of plasma lipids in patients with recurrent respiratory infections. *Laboratornaya Diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory Diagnostics. Eastern Europe* 2013;(1):68-75. (in Russian)].
10. Suskind AM, Berry SH, Suttrop MJ, Elliott MN, Hays RD, Ewing BA, et al. Health-related quality of life in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and frequently associated comorbidities. *Qual Life Res* 2012;(22):1537–41. <https://doi.org/10.1007/s11366-012-0285-5>.
11. Mukaka MM. Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J* 2012;(24):69–71.
12. Ener K, Keske M, Aldemir M, Özcan MF, Okulu E, Özayar A, et al. Evaluation of oxidative stress status and antioxidant capacity in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis: preliminary results of a randomised study. *Int Urol Nephrol* 2015;47:1297–302. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1021-1>.
13. Homma Y. Interstitial cystitis, bladder pain syndrome, hypersensitive bladder, and interstitial cystitis/bladder pain syndrome – clarification of definitions and relationships. *Inter J Urol* 2019;(26):20–4. <https://doi.org/10.1111/iju.13970>.
14. Choi H, Bae JH. Urothelial Changes by Inflammation in Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Korean J Urogenit Tract Infect Inflamm* 2013;(8):83. URL: <https://synapse.koreamed.org/search.php?where=aview&id=10.14777/kjutii.2013.8.2.83&code=0216KJUTII&vmode=PUBREADER> (Дата обращения: 19 июня 2020 г.).
15. Schrepf A, O'Donnell M, Luo Y, Bradley CS, Kreder K, Lutgendorf S. Inflammation and inflammatory control in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Associations with painful symptoms. *Pain* 2014;(155):1755–61. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.05.029>.
16. Аполихина И.А., Миркин Я.Б., Эйзенх И.А., Малинина О.Ю., Бедретдинова Д.А. Тазовые дисфункции и болевые синдромы в практике уролога. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012; (2): 84-90. [Apolikhina I.A., Mirkin Ya.B., Eisenakh I.A., Malinina O.Yu., Bedretdinova D.A. Pelvic dysfunctions and pain syndromes in the practice of urologist. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2012;(2): 84-90. (in Russian)].
17. Oyama S, Dogishi K, Kodera M, Kakae M, Nagayasu K, Shirakawa H, et al. Pathophysiological Role of Transient Receptor Potential Ankyrin 1 in a Mouse Long-Lasting Cystitis Model Induced by an Intravesical Injection of Hydrogen Peroxide. *Front Physiol* 2017;(8). URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00877/full#B12> (Дата обращения: 19 июня 2020 г.).
18. Gao Y, Zhang R, Chang HH, Rodríguez LV. The role of C-fibers in the development of chronic psychological stress induced enhanced bladder sensations and nociceptive responses: A multidisciplinary approach to the study of urologic chronic pelvic pain syndrome (MAPP) research network study. *NeuroUrol Urodyn* 2017; (37):673–80. <https://doi.org/10.1002/nau.23374>.
19. Nazif O, Teichman JM, Gebhart G. Neural Upregulation in Interstitial Cystitis. *Urology* 2007 Apr;69(4 Suppl):24-33. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.1108>
20. Ustinova EE, Fraser MO, Pezzone MA. Cross-talk and sensitization of bladder afferent nerves. *NeuroUrol Urodyn* 2010;(29):77–81. <https://doi.org/10.1002/nau.20817>.
21. Juszczak K, Wyszczkowski M, Thor P. S46 Urodynamic effects of the bladder C-fiber afferent activity modulation in chronic overactive bladder model rats. *Eur Urol Suppl* 2009;(8):622–3. doi:10.1016/s1569-9056(09)74927-9.

Редакция дайджеста:

»» Главный редактор: Шадеркина Виктория Анатольевна
»» Зам. главного редактора: Сивков Андрей Владимирович
»» Шеф-редактор: Шадеркин Игорь Аркадьевич

»» Специальные корреспонденты:
»» Красняк Степан Сергеевич
»» Зеленская Мария Петровна
»» Коршунов Максим Николаевич
»» Болдырева Юлия Георгиевна

»» Дизайн и верстка: Белова Оксана Анатольевна
»» Корректор: Ниофитова Наталья Валентиновна

»» Тираж 3000 экземпляров
»» Распространение бесплатное – Россия, страны СНГ
»» Периодичность 1 раз в 2 месяца
»» Аудитория – урологи, онкоурологи, урогинекологи, андрологи, детские урологи-андрологи, фтизиоурологи, врачи смежных специальностей

Издательство «УроМедиа»

Адрес редакции: 105094, г. Москва, Золотая улица, 11. БЦ «Золото»,
офис 2512

ISSN 2309-1835

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ
№ ФС77-54663 от 09.07.2013

E-mail: info@uromedia.ru

www.urodigest.ru

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на Дайджест
обязательна!

В материалах представлена точка зрения, которая может не совпадать
с мнением редакции.

Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.

