



Роль междисциплинарного подхода в лечении инфекций нижних мочевых путей*

Е.А. Прилепская; А.В. Зайцев, д.мед.н. профессор; Н.В. Тупикина

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) – одна из наиболее распространенных бактериальных инфекций, развивающаяся преимущественно у женщин. Согласно данным ряда авторов, у 50-60% взрослых женщин в течение их жизни однократно отмечается клинический эпизод ИМП [1]. Как правило, ИМП проявляется в виде острого цистита с жалобами на учащенное мочеиспускание и urgency, дизурию, в отдельных случаях – на примесь крови в моче. При этом достижение быстрого облегчения симптомов путем оптимального подбора антимикробной терапии с одновременным контролем возбудителя и проведением профилактических мероприятий рецидива заболевания в настоящее время представляет собой непростую задачу.

Рецидивирующая ИМП (РИМП) определяется как 2 неосложненных случая ИМП подряд в течение 6 мес или более традиционно – как получение 3 положительных культур в бактериологическом анализе мочи в течение предшествующих 12 мес [2]. Большинство рецидивов происходит в течение первых 3 мес после первичной инфекции. С.Е. Mabeck et al. (1972) было установлено, что примерно у половины женщин после спонтанного разрешения неосложненной ИМП в течение последующего года развивается рецидив данного заболевания [3]. Среди женщин в возрасте от 17 до 82 лет, имевших в анамнезе ИМП, рецидив данного состояния был отмечен в 44% случаев в течение 1 года наблюдения (в 53% случаев – у женщин старше 55 лет и в 36% – у женщин младше 55 лет) [4]. Результаты проспективного исследования с участием 1140 женщин, проведенного В.Т. Naulen et al., показали, что общая распространенность РИМП составляет в среднем 19% [5].

Этиология и патогенез

Большинство рецидивов ИМП происходит в результате реинфицирования, хотя в ряде случаев процесс обусловлен персистенцией микроорганизмов на уротелии (формирование внутриклеточных бактериальных сообществ) или наличием очагов инфекции, таких как камни, инородные тела, дивертикулы уретры, инфицированные почки [2]. Как правило, заболевания верхних и нижних мочевых путей имеют восходящий тип инфицирования вследствие локального распространения фекальной флоры из перианальной области к мочеполовой. При этом почти в 85% случаев *Escherichia (E.) coli* оказывается возбудителем данного заболевания, *Staphylococcus saprophyticus* встречается в 10-15% случаев, и лишь малая доля приходится на такие возбудители, как *Enterobacteriaceae*, *Proteus* и *Klebsiella spp.*

E. coli является главным возбудителем ИМП вследствие наличия своих факторов вирулентности, которые не только оказывают влияние на сродство возбудителя к уротелию (адгезия к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин), но и препятствуют развитию иммунного ответа пациента. Безусловно, помимо вирулентности и концентрации возбудителя, играют роль так называемые факторы риска развития обострения ИМП, к которым относятся:

1. Анатомо-физиологические особенности женского организма: короткая и широкая уретра; близость к естественным резервуарам инфекции – анусу, влагалищу; клиторо-уретральное расстояние; гипермобильность уретры; уретрогименальные спайки [6, 10]; врожденные аномалии развития – эктопия мочевого пузыря, мочеточников [7, 12]; дистопия наружного отверстия уретры; гипоплазия седалищных костей [8, 11], в т.ч. неврологические состояния у пожилых пациенток,

*РМЖ, 2014, № 27. Печатается с сокращениями.



связанные с повреждением спинного мозга [9, 13] либо диабетической нейропатией. К этой группе можно отнести такие патологические состояния, как релаксация и выраженное опущение тазового дна, которое ведет к увеличению объема остаточной мочи, что также является риском развития РИМП [10, 14].

2. Частые сопутствующие гинекологические заболевания: воспалительные процессы во влагалище; гормональные нарушения (в т.ч. гипострогенемия – ощелачивание pH влагалища и уменьшение количества *Lactobacillus*), приводящие к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры [6, 11]; наличие шеечно-вагинальных антител [7, 9, 12, 13].

3. Поведенческие аспекты: частота половых актов (наличие инфекций, передающихся половым путем) и характер применяемых контрацептивов (спермицидов) могут ускорить колонизацию кишечной палочкой влагалища и периуретральной области [8, 14].

Наличие гематурии и ургентного мочеиспускания, по мнению ряда исследователей, свидетельствует о присутствии в высокой степени вирулентной микрофлоры [15, 16]. К факторам риска развития РИМП относятся предшествующий половой контакт, новый половой партнер и применение спермицидов [17-21]. Nonoxynol-9, наиболее часто применяемый спермицид, токсичен для лактобактерий, особенно H_2O_2 -продуцирующих, включая *Lactobacillus crispatus* [23]. Токсический эффект спермицидов менее выражен в отношении *E. coli*, при этом ее адгезивные свойства могут даже усиливаться. Наблюдается более частая колонизация *E. coli* влагалища у женщин, применяющих спермициды [24].

Кроме того, риск повышается у больных моложе 15 лет при наличии ИМП в анамнезе у матери. Продолжаются исследования индивидуальных генетических особенностей у больных РИМП, включая систему групп крови Lewis, основанную на параметрах 4 антигенов, кодируемых геном Le (локализован на хромосоме 19), и полиморфизм toll-like рецепторов [25, 26].

Поскольку *E. coli* остается наиболее распространенным уропатогеном, составляя 65-95% микроорганизмов, выделяемых из мочевыводящих путей (МВП), многие эпидемиологические исследования сфокусированы на изучении резистентности *E. coli* [27, 28]. Большое внимание сегодня уделяется связи между назначением антибиотиков, их коллатеральным повреждающим действием и развитием резистентности уропатогенов. В регионах с высоким уровнем назначения фторхинолонов, по разным показаниям, отмечается и высокий уровень резистентности к ним по сравнению с таковым в регионах, где препараты этой группы назначаются реже [29]. Несмотря на утвержденные рекомендации по лечению ИМП, проведенные в разных странах исследования свидетель-

ствуют о неправильном назначении антибиотиков как в госпитальной, так и в амбулаторной практике [30, 31].

Микроорганизмы обладают различными механизмами развития резистентности к антибиотикам. Приобретенная устойчивость характеризуется способностью отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Возможны ситуации, когда ее большая часть проявляет приобретенную устойчивость. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов. Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам: модификация мишени действия, инактивация антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс), нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, формирование метаболического «шунта». Важным элементом резистентности является локализация кодирующих генов: плазмидная или хромосомная. Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной – наблюдают распространение резистентного клона.

Примером развития плазмидной резистентности является резистентность к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* и фторхинолонам *Enterobacteriaceae*. Плазмиды нередко содержат гены, кодирующие резистентность к различным препаратам, поэтому микроорганизмы, устойчивые к одному антимикробному препарату, могут быть устойчивыми и к другим [32].

Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β -лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза ферментами β -лактамазами. К настоящему времени описано около 200 таких ферментов, среди которых особое внимание уделяется β -лактамазам расширенного спектра действия (БЛРС), которые встречаются у *E. coli* и *K. pneumoniae*. Частота экспрессии БЛРС варьирует в зависимости от региона, однако получить точные национальные и международные данные не всегда возможно. Известно, что плазмиды в настоящее время обнаруживаются в регионах, где ранее не выявлялись.

Карбапенемы в большинстве случаев остаются эффективными в отношении микроорганизмов, продуцирующих БЛРС. Вместе с тем отмечается повышение частоты встречаемости карбапенем-резистентных *Enterobacteriaceae* благодаря



экспрессии ферментов карбапенемаз. В клиническом отношении наиболее значимые карбапенемазы — *K. pneumoniae* карбапенемаза (КРС) и New Delhi metallo- β -lactamase-1 (NDM-1).

Экспрессия КРС обнаружена у многих *Enterobacteriaceae*, включая *E. coli* и *Proteus*, а также у неотносящейся к этому классу микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*. Помимо β -лактамов (цефалоспоринов и карбапенемов), эти штаммы микроорганизмов обычно обладают резистентностью к хинолонам и аминогликозидам [33]. Долгое время считалось, что КРС-резистентность встречается только в США, где была впервые выявлена в 2001 г., однако в 2005 г. КРС обнаружена во Франции у больного, недавно госпитализированного в США. Этот фермент является хромосомальным сегментом, способным к внедрению в различные плазмиды, что способствует быстрой и межвидовой передаче [34].

Другая проблема — ненадежность определения резистентности с помощью стандартных методов. Выявить *in vitro* резистентность к карбапенемам, определяя чувствительность к меропенему и имипенему, не всегда возможно, потому что некоторые микроорганизмы-носители остаются в зоне чувствительности. Определение чувствительности к эртапенему дает лучшие результаты, чем выявление чувствительности к другим карбапенемам. При повышении минимальной подавляющей концентрации (МПК) к карбапенемам для дальнейшего выявления резистентности необходимо применять модифицированный тест Hodge [35]. Следует признать, что эта специальная техника трудна в применении, и, возможно, во многих лабораториях не выявляют экспрессию КРС.

Карбапенемаза NDM-1 впервые была выявлена у больного, госпитализированного в Нью-Дели (Индия) в 2007 г. Ее распространенность в этом регионе в настоящее время оценивается в 5-18%. В 2010 г. резистентность, обусловленная наличием NDM-1, отмечена во всем мире, за исключением Центральной и Южной Америки. В 2012 г. в США сообщили о 13 подобных случаях. Микроорганизмы с экспрессией NDM-1 обычно чувствительны к колистину и могут быть чувствительны к тигециклину и фосфомицину. Ген NDM-1 передается с различными плазмидами, нередко высокомобильными, между грамотрицательными микроорганизмами [36]. Они могут колонизировать органы человека и контаминировать воду и окружающую среду.

Определение локальной резистентности — трудная задача. Многие больницы мониторят резистентность в своих микробиологических лабораториях. Эти данные могут отражать в большей степени спектр нозокомиальной инфекции, а не тот спектр, что встречается у амбулаторных пациентов. Поэтому больничные антибиотикограммы свидетельствуют о более высоком уровне резистентности в данном регионе [37]. Вместе

с тем Американское общество инфекционистов (IDSA) рекомендует избегать применения антимикробных препаратов при локальной резистентности к ним в 20%, допуская, что врачи в амбулаторной практике могут не всегда следовать этим рекомендациям. Изучение резистентности микроорганизмов в амбулаторной практике имеет большое практическое значение.

Урокультура остается золотым стандартом для подтверждения ИМП, однако получение результата требует более 24 ч. В большинстве случаев диагноз основывается на клинико-anamnestических, физикальных данных и результате анализа мочи. Применение для этого тест-полосок считается быстрым и экономически выгодным методом, позволяющим определить эстеразу лейкоцитов и наличие в моче нитритов. Этот метод имеет невысокую чувствительность — не все уропатогены могут превращать нитраты в нитриты. Даже при негативных показателях не всегда можно исключить ИМП. Вероятность ИМП возрастает при наличии гематурии и содержании в моче нитритов [38, 39]. Определяющим остается наличие характерных для ИМП симптомов, хотя при расстройствах мочеиспускания у женщин бактериурия может отсутствовать в 30-50% случаев. Вместе с тем невысокая бактериурия 10^2 КОЕ на фоне симптомов ИМП имеет определенную диагностическую ценность [40].

Когда диагноз не вполне ясен, допускается отсроченное назначение антибиотиков. В этих случаях выполняется посев мочи, при положительном результате через 48 ч назначается антимикробная терапия. В рандомизированном контролируемом исследовании данного подхода установлено, что больные в группе отсроченного назначения антибиотиков получали препарат реже, хотя в случае подтверждения ИМП симптомы у них сохранялись на 37% дольше, чем в группе больных, получавших немедленную антимикробную терапию. Выраженность симптомов в обеих группах существенно не различалась, а прогрессии ИМП и развития пиелонефрита у больных, получавших отсроченную терапию, не наблюдалось [41].

В связи с трудностью определения точного уровня географической резистентности во многих исследованиях изучались индивидуальные факторы риска развития резистентной ИМП. К этим факторам относятся возраст > 60 лет, недавние заграничные путешествия, наличие ИМП в анамнезе, хронические заболевания, недавняя госпитализация и предшествующая антибактериальная терапия [42-44]. Эти факторы риска должны рассматриваться при назначении эмпирического лечения, и при их наличии необходимо исследование урокультуры до выбора антибиотика.

Диагностика

У пациентов с ИМП проводится тщательный сбор анамнеза, включая выявление возможной



связи эпизодов ИМП с половым контактом и методом контрацепции. Необходимо проведение гинекологического осмотра для исключения воспалительных заболеваний органов половой системы, заболеваний уретры, оценки топографо-анатомических взаимоотношений нижних МВП (НМВП) и половых органов, наличия атрофии влагалища либо выраженного пролапса тазовых органов (цистопеле или выпадение матки). Возможное наличие остаточной мочи исключается с помощью УЗИ или катетеризации мочевого пузыря. УЗИ МВП и уретроцистоскопия выполняются для исключения анатомических аномалий и новообразований мочеполовой системы. Скрининг на предмет наличия сахарного диабета с последующей консультацией эндокринологом показан при наличии сопутствующих факторов риска. Лабораторные исследования при осложненном или рецидивирующем цистите, помимо общего анализа мочи (с определением нитритов и лейкоцитов), включают:

- бактериологическое исследование мочи, которое проводится для точного выявления возбудителя и его чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам; обследование на инфекции, передающиеся половым путем (метод полимеразной цепной реакции из 2 локусов – уретры, цервикального канала);
- обследование на вирусные инфекции (иммуноферментный анализ для определения иммуноглобулинов к герпесу, цитомегаловирусу), мазок и посев отделяемого из влагалища с количественным определением лактобактерий для исключения дисбиоза.

Лечение

Выбор antimicrobных препаратов для лечения неосложненного цистита проводится с учетом имеющихся рекомендаций по лечению ИМП (Европейская ассоциация урологов [EAU], IDSA, российские национальные рекомендации 2014 г.), в основу которых положены принципы доказательной медицины и результаты проведенных исследований [45-47]. В настоящее время доказанной эффективностью в лечении больных с инфекцией НМВП обладают несколько препаратов. **Нитрофурантоин** – неактивный антисептик, который активируется в моче микроорганизмами. Микрокристаллическая форма нитрофурантоина быстро всасывается и вызывает желудочно-кишечные расстройства, поэтому применяется редко. Макрокристаллический нитрофурантоин имеет более крупную молекулу, абсорбируется медленнее. Третья форма нитрофурантоина – моногидрат/макрокристаллы, или нитрофурантоин модифицированного высвобождения, состоит на 75% из нитрофурантоина моногидрата и на 25% из макрокристаллов. При этом в желудке формируется гелеобразный матрикс, и высво-

бождение препарата происходит медленно. Биоэквивалентность увеличивается при его приеме с пищей. Благодаря быстрой почечной экскреции терапевтическая концентрация в крови редко достигает оптимальных значений, и в лечении пиелонефрита или простатита препарат не применяется. Клиренс препарата пропорционален клиренсу креатинина, поэтому при наличии почечной недостаточности необходима коррекция суточной дозы.

Сравнительные исследования эффективности нитрофурантоина показали, что 3-дневный курс лечения ципрофлоксацином приводит к более высокому уровню эрадикации микроорганизмов, чем при лечении нитрофурантоином, однако клиническая эффективность оказалась одинаковой [48]. Пятидневный курс лечения нитрофурантоином сопоставим по результатам с 7-дневным курсом лечения ко-тримоксазолом [49]. Уропатогены редко вновь приобретают резистентность к нитрофурантоину, поэтому препарат назначают в случаях вероятного риска наличия резистентной к другим antimicrobным препаратам микрофлоры. Вместе с тем менее распространенные при инфекции НМВП *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* и *Klebsiella* обычно по своей природе резистентны к нитрофурантоину.

Наиболее часто наблюдающиеся нежелательные явления при приеме препарата связаны с ЖКТ: тошнота, рвота и диарея. Реже наблюдается реакция гиперчувствительности: озноб, лихорадка, изменения клеточного состава крови и гепатит. Макрокристаллический нитрофурантоин переносится больными лучше. Антациды, содержащие магний, могут нарушать абсорбцию нитрофурантоина и снижать его концентрацию в моче. Имеются сообщения о развитии на фоне лечения невропатий и пульмонита. Хронические легочные реакции при приеме нитрофурантоина в Великобритании, Швеции и Голландии за последние 30 лет составили 2,0; 5,3 и 3,4% соответственно. Не рекомендуется назначать нитрофурантоин вместе с флуконазолом в связи с усилением токсического воздействия на печень и легкие [50]. Недавно Французским агентством по фармакологической безопасности медицинских средств (AFSAPPS) было рекомендовано не применять нитрофурантоин для длительной профилактики РИМП из-за нежелательных явлений со стороны печени и легких, поэтому больные, принимающие этот препарат, должны находиться под наблюдением и быть информированы о возможных осложнениях [51].

В России широко применяется фуразидина калиевая соль с магния бикарбонатом основным (фуразидин), что обусловлено высокой чувствительностью основных уропатогенов (*E. coli* 96,8%, *Enterococcus spp.* 100%, *Staphylococcus spp.* 100%; ДАРМИС, 2011). В отличие от других нитрофуранов препарат создает более высокие концентрации действующего вещества в моче [52].



Ко-тримоксазол – комбинированный препарат, появившийся в клинической практике в 70-е годы прошлого века. Обладает бактериостатическим эффектом, быстро абсорбируется в ЖКТ, период полувыведения составляет около 10 ч, а почечная экскреция – 25-60% в течение первых 24 ч. Это препарат первой линии, традиционно используемый для лечения в США. За прошедшее время отмечен существенный рост резистентности к нему. В Канаде уровень резистентности в настоящее время составляет около 16%, достигая 21,4% у женщин ≤ 50 лет [53]. Исследование ECO-SENS показало, что резистентность *E. coli* к ко-тримоксазолу при неосложненной ИМП в Португалии составила 26,7%, в Австрии – только 9,5% [27]. В Испании в 2004 г. среди 3013 уропатогенов резистентность к препарату отмечена в 33,8% случаев. По данным исследования ДАРМИС, в России уровень резистентности *E. coli* к ко-тримоксазолу превышает 20% [52]. Согласно рекомендациям EAU и российским национальным рекомендациям, ко-тримоксазол не рассматривается в качестве препарата первой линии в лечении неосложненного цистита [45, 46].

Фосфомицин – ингибитор синтеза клеточной стенки микроорганизмов, структурно не похожий на другие антибиотики, проявляющий активность в отношении многих уропатогенов. Биоэквивалентность препарата составляет около 40%, а период полувыведения – 4 ч. Благодаря активной почечной экскреции создается высокая концентрация фосфомицина в моче, превышающая МПК для большинства уропатогенов [54].

Для лечения неосложненной инфекции НМВП рекомендуется однократная доза фосфомицина 3,0 г. Фосфомицин не связывается с белками плазмы, поэтому в первый день лечения оказывается в моче, превышая в 440 раз МПК *E. coli*. Такая концентрация сохраняется в течение 80 ч. Изменения дозы при нарушении функции почек или печени не требуется. Побочные эффекты включают тошноту, рвоту, диарею, головную и абдоминальную боль, вагинит. При наблюдении за более чем 800 больными умеренные нежелательные явления отмечены только в 6,1% случаев [55, 56]. Больные должны быть предупреждены, что после однократного приема препарата симптомы медленно регрессируют в течение 2-3 дней, и это не свидетельствует о его неэффективности. Применение балсалазида и метоклопрамида может привести к снижению концентрации фосфомицина в сыворотке крови и моче. Фосфомицин безопасен при беременности.

Резистентность к фосфомицину наблюдается редко и обусловлена нарушением транспорта препарата в бактериальную клетку или энзиматической модификацией препарата. Вместе с тем многие микроорганизмы, резистентные к другим антибиотикам, в т.ч. продуцирующие БЛРС *E. coli*, сохраняют чувствительность к фос-

фомицину [57]. При тестировании 47 штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС (в 79% случаев КРС и/или СТХ-М β-лактамазы), которые были выделены из МВП у амбулаторных больных, установлено, что около 90% микроорганизмов были резистентны к ко-тримоксазолу и левофлоксацину, а 40% – к карбапенемам. В то же время в 92% случаев наблюдалась чувствительность этих микроорганизмов к полимиксину В, в 87% – к тигециклину и в 79% – к фосфомицину.

Сравнительные исследования эффективности фосфомицина в лечении неосложненной инфекции НМВП показали, что однократная доза препарата имеет такую же клиническую эффективность, как 5-дневный курс лечения ко-тримоксазолом [58]. Клиническая эффективность фосфомицина была сопоставима с 7-дневным курсом лечения нитрофурантоином; эрадикация возбудителя составила 78 и 86% в ранние сроки, а спустя 4-6 нед после окончания терапии – 96 и 91% соответственно [59].

Фторхинолоны. Ципрофлоксацин и левофлоксацин широко (и часто необоснованно) применяются в лечении ИМП. Бактерицидный эффект этих препаратов связан с воздействием на ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Фторхинолоны хорошо абсорбируются при приеме *per os*, имеют период полувыведения около 4 ч и являются время- и дозозависимыми препаратами. Прием фторхинолонов вызывает нежелательные явления в основном со стороны ЖКТ (17%). Среди фторхинолонов ципрофлоксацин чаще других вызывает развитие колитов, обусловленных *Clostridium difficile*. Иногда отмечаются симптомы со стороны ЦНС (умеренная головная боль, редко – эпилептические припадки, особенно при применении вместе с нестероидными противовоспалительными препаратами и теофиллином) и аллергические реакции (сыпь). Известны случаи разрыва сухожилий (особенно ахиллова) на фоне лечения фторхинолонами; частота этих осложнений составила 3,2 случая на 1 тыс. больных, преимущественно старше 60 лет [60].

Резистентность к фторхинолонам стремительно растет и находится в зависимости от частоты их применения. Резистентность может передаваться микроорганизмам с генами через плазмиды. При смене в связи с ростом резистентности ко-тримоксазола на левофлоксацин в лечении ИМП уровень резистентности к последнему в США повысился с 1 до 9% в течение 6 лет [61].

Анализ 11 799 случаев применения антибиотиков по поводу ИМП у амбулаторных пациентов в Швейцарии в 2006-2008 гг. показал, что причиной назначения лечения 10 674 (90%) больным был бактериальный цистит. Ко-тримоксазол был назначен 2 537 (22%) больным, а в 78% случаев для лечения были выбраны хинолоны [62].

Частота устойчивости к фторхинолонам в России превышает 15%, поэтому они не рекомендуются



как препараты первого выбора. Фторхинолоны как препараты с хорошим проникновением в ткани резервируются для лечения более серьезных инфекций паренхиматозных органов [46].

Другие антибиотики. Исследование цефалоспорины 3-го поколения цефподоксима для лечения ИМП показало его более низкую эффективность по сравнению с цiproфлоксацином и равную эффективность по сравнению с котримоксазолом [63, 64]. При сравнении амоксициллина/клавулановой кислоты с цiproфлоксацином установлено, что его эффективность была ниже даже при наличии чувствительности уропатогенов к амоксициллину/клавулановой кислоте. В рекомендациях IDSA применение β -лактамов ограничено в связи с опасностью роста резистентности, обусловленной селекцией штаммов микроорганизмов, продуцирующих БЛРС, и коллатеральным повреждающим эффектом этих препаратов [47]. В то же время исследования резистентности микроорганизмов в Испании в 2002–2004 гг. показали, что чувствительность основных уропатогенов (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*) к цефиксиму составляла 95,8–98,6% [65]. При невозможности использования рекомендуемых препаратов лекарствами выбора являются β -лактамы антибиотики: цефалоспорины 2–3-го поколения или ингибитор-защищенные аминопенициллины.

Длительность лечения этими лекарственными средствами должна составлять не менее 5 сут. Рекомендуются: цефиксим внутрь 400 мг 1 раз/сут, цефуоксим внутрь 250 мг 2 раза/сут, цефтибутен внутрь 400 мг 1 раз/сут в течение 5 дней или амоксициллин/клавулановая кислота внутрь 125–500 мг 3 раза/сут.

Лечение рецидива неосложненной ИМП аналогично лечению острых эпизодов. При частых рецидивах с профилактической целью рекомендуется длительный прием антимикробных препаратов в низких дозах [44]. В настоящее время доказана эффективность таких длительных курсов. Продолжительность терапии ко-тримоксазолом составляет 2–5 лет, другими препаратами – до 6–12 мес. Вместе с тем длительный прием антимикробных препаратов в субингибирующих дозах приводит к селекции резистентных штаммов уропатогенов, развитию побочных эффектов, дисбиозов. К сожалению, после прекращения поддерживающего лечения в 30–50% случаев в течение 3–6 мес наблюдается рецидив ИМП. В российских национальных рекомендациях отмечается, что женщинам, четко связывающим рецидив ИМП с половым контактом, показаны посткоитальная антимикробная профилактика или лечение рецидивов ИМП полными курсовыми дозами антимикробных препаратов [46].

Оральные контрацептивы (ОК) и антибиотики. Поскольку больные, страдающие ИМП, – нередко женщины детородного возраста, многие из которых принимают ОК, вопрос о их взаимодействии

с антибиотиками остается открытым. Несмотря на публикацию более 200 статей по этой теме, во многих случаях трудно установить их точное взаимодействие. Некоторые антибиотики (в частности рифампицин), существенно подавляющие цитохром P₄₅₀ 3A4, могут увеличивать метаболизм ОК, однако они не применяются для лечения неосложненной ИМП. Вместе с тем, учитывая серьезный характер этих последствий, рекомендуется применять альтернативные методы контрацепции в дополнение к ОК до первого менструального цикла после лечения антибиотиками [66].

Внутрипузырная фармакотерапия. Проведен ряд исследований, посвященных изучению эффективности различных препаратов для внутрипузырного введения, оказывающих протективное действие на уротелий и препятствующих адгезии уропатогенов [67]. М. Torella et al. (2013) сравнили количество эпизодов РИМП в течение 6–12 мес у 69 больных, разделенных на 3 группы, в зависимости от вида профилактики. В 1-й группе проводилось внутрипузырное введение 1,6% гиалуроновой кислоты и 2% хондроитина сульфата (Ialuril; IBSA). Раствор инстиллировали в мочевого пузыря 1 раз/нед в течение 4 нед, затем 1 раз каждые 15 дней в течение 2 мес, затем 1 раз в 30 дней на протяжении 2 мес. Во 2-й группе больных введение препарата по этой схеме сочеталось с назначением фосфомицина по 3,0 г каждые 10 дней в течение 6 мес. В 3-й группе больные получали только фосфомицин. За время наблюдения эпизоды РИМП отсутствовали у 72,7% больных в 1-й группе, у 75% – во 2-й и у 30,4% – в 3-й. Авторы считают внутрипузырную фармакотерапию раствором гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата эффективным методом лечения и профилактики РИМП [68]. Вместе с тем необходимость регулярной катетеризации мочевого пузыря и стоимость препаратов этой группы ограничивают широкое клиническое применение данного метода.

Альтернативные методы лечения и профилактики РИМП. В связи с замедлением создания новых антибиотиков и ростом резистентности микроорганизмов к антибиотикам в настоящее время очевидна необходимость их более рационального применения. В рекомендациях EAU (2012) по лечению рецидивирующей неосложненной инфекции НМВП у женщин предлагается в первую очередь рассмотреть меры профилактики без использования антибиотиков, и только в случае их безуспешности проводить антибактериальную терапию (LE:1a, GR:A).

Результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности антибиотика (ципрофлоксацин) и симптоматического лечения (ибупрофен) у 79 больных с инфекцией НМВП показали, что сроки регресса симптомов заболевания были практически одинаковыми в обеих группах. На 4-й день лечения 58,3% больных, получавших цiproфлоксацин, и 51,5% пациентов, получавших



ибупрофен, отметили полный регресс симптомов (сумма баллов по шкале симптомов = 0), а на 7-й день лечения их число составляло 75 и 60,6% соответственно ($p = 0,306$). На 7-й день лечения негативная урокультура (бактериурия $< 10^2$ КОЕ) выявлена у 71,9% больных в группе ципрофлоксацина, и у 48,5% – ибупрофена. Лишь 33% больным, получавшим ибупрофен, в дальнейшем была назначена антимикробная терапия в связи с рецидивом заболевания. В остальных случаях наблюдалась асимптоматическая бактериурия, не требовавшая применения антибиотиков [69].

Наиболее изученным вариантом неантибактериальной профилактики ИМП является иммуноактивная профилактика, при которой антигены патогенных микроорганизмов применяются перорально или местно и стимулируют повышение иммунного ответа в местах инфицирования, таких как МВП. Лиофилизат бактериального лизата 18 штаммов *E. coli* (лизат бактерий *E. coli*) активирует неспецифический иммунитет слизистых оболочек и специфический иммунный ответ организма. Лекарственная форма представлена капсулами 6 мг для перорального применения. По данным клинических исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, отмечались уменьшение числа рецидивов цистита от 35 до 65% в результате применения лизата бактерий по сравнению с плацебо, а также сокращение потребления антибиотиков. При проведении метаанализа 11 слепых контролируемых исследований препарата продемонстрировано достоверное снижение частоты РИМП [70]. За 5 лет клинического использования лечение этим препаратом получили более 1 млн больных. Применение препарата включено в рекомендации ЕАУ с 2011 г. для лечения и профилактики рецидивов инфекций НМВП, независимо от вида возбудителя (GR: B, LE: 1A) [45].

Имеются сообщения о применении в комплексном лечении больных РИМП с положительным клиническим эффектом таких иммуоактивных препаратов, как гиалуронидазы с азоксимера бромидом конъюгат, аминодиоксотетрагидрофталазиндион натрия [71, 72].

Закономерный интерес представляет применение в лечении и профилактике РИМП фитопрепаратов. Опубликованный недавно анализ проведенных в странах Восточной Европы (включая Россию) и Центральной Азии исследований эффективности комбинированного препарата канефрон (в составе трава золототысячника, корень любистка и листья розмарина) подтвердил, что благодаря его диуретическому, спазмолитическому, противовоспалительному, антиоксидативному, антимикробному и нефропротективному действию препарат имеет положительный клинический эффект при РИМП. Необходимо дальнейшее изучение его действия в ходе хорошо спланированных, проспективных рандомизированных клинических исследований [73].

Альтернативным методом профилактики РИМП является также применение препаратов клюквы (действующее вещество проантоцианидин А). Механизм их действия заключается в подавлении синтеза фимбрий, при длительном воздействии на *E. coli* ее адгезивная способность снижается [74]. Ежедневное потребление продуктов клюквы, содержащих не менее 36 мг проантоцианидина А, может быть рекомендовано для профилактики РИМП [45, 46].

Применение пробиотиков в целях профилактики РИМП – популярная и давно обсуждаемая тема. Суспензии непатогенных штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* или *Saccharomyces* вводят во влагалище для колонизации эпителия, предотвращения адгезии и вытеснения патогенных микроорганизмов [75, 76]. Влагалище у больных РИМП в меньшей степени содержит H_2O_2 -продуцирующие лактобактерии и чаще колонизировано *E. coli*. В недавнем исследовании, проведенном в Сиэтле (США), 48 женщин с ИМП в анамнезе получали интравагинально *L. crispatus* в течение 10 нед. Это лечение значительно снизило частоту рецидивов ИМП по сравнению с таковым в контрольной группе, получавшей плацебо ($p < 0,01$) [77]. В другом рандомизированном исследовании эффективность H_2O_2 -продуцирующих лактобактерий оказалась ниже, чем эффективность антимикробной профилактики ко-тримоксазолом [78]. Необходимо проведение дальнейших, более крупных рандомизированных исследований. В руководстве ЕАУ отмечено, что регулярное интравагинальное применение пробиотиков, содержащих лактобактерии, может быть рекомендовано для профилактики РИМП (GR: C) [45].

Другой подход в отношении РИМП без применения антибиотиков заключается в использовании низковирулентных штаммов микроорганизмов для колонизации МВП и подавления их инфицирования патогенными штаммами, что показано в некоторых клинических исследованиях [79].

Хорошие перспективы применения в качестве антимикробной терапии при РИМП имеют препараты бактериофагов [80, 81]. Эти лечебно-профилактические средства содержат поликлональные фаги широкого спектра действия, чья активность распространяется в частности и в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам. Основные достоинства бактериофагов: высокая чувствительность условно-патогенной микрофлоры к бактериофагам, сочетаемость со всеми видами традиционной антибиотикотерапии, отсутствие противопоказаний.

Альтернативное лечение женщин в постклимактерическом периоде включает местную эстрогензаместительную терапию. Местное применение эстриола может привести к существенному снижению частоты возникновения ИМП и повышению содержания лактобактерий во влагалище, что способствует улучшению влагалищного биоценоза [82].



У пациенток с частыми посткоитальными циститами, наличием выраженных уретро-гименальных спаек, гипермобильности или влагиалищной эктопии дистального отдела уретры патогенетическое лечение, помимо посткоитальной антимикробной профилактики (особенно в случаях ее невысокой эффективности), может включать проведение оперативной коррекции анатомических нарушений: транспозицию дистального отдела уретры, рассечение уретро-гименальных спаек вне обострения хронического воспалительного процесса [83, 84].

Заключение

Необходимо отметить, что в эру растущей резистентности микроорганизмов к антимикробным

препаратам необходимо их осторожное и взвешенное применение с учетом возможных факторов риска развития резистентности. Клинические рекомендации должны способствовать более адекватному назначению антибиотиков больным ИМП. Предпочтение следует отдавать антибиотикам с более низким потенциальным риском повышения уровня резистентности. Фторхинолоны и антибиотики широкого спектра действия должны быть резервированы для терапии второй линии. Необходимо минимизировать профилактическое применение антибиотиков при РИМП, пытаться устранить имеющиеся у больных факторы риска развития рецидивов и продолжить поиск альтернативных методов лечения и профилактики ИМП.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Асоціація акушерів-гінекологів України
Асоціація перинатологів Тернопільщини
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
Управління охорони здоров'я Тернопільської облдержадміністрації

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у роботі Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології», яка відбудеться **16-17 квітня 2015 р.** в ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», майдан Волі, 1, м. Тернопіль.

Наукова програма конференції

- Патологія вагітності, пологів і захворювання післяпологового періоду.
- Малоінвазивна хірургія в акушерсько-гінекологічній практиці.
- Антибактеріальна терапія в акушерстві та гінекології.
- Проблеми репродуктивного здоров'я.
- Корекція ендокринних порушень при вагітності та гінекологічній патології.

Пленарні, секційні засідання плануються на **16 квітня, 17 квітня** – екскурсія в Почаївську Лавру, замки Тернопілля.

Матеріали конференції будуть опубліковані у журналі «Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології». Вартість публікації – 50 грн за сторінку.

Сплата організаційного внеску – 200 грн (з ПДВ).

Статті та тези слід надсилати в електронному варіанті на e-mail: appag@mail.ru. Друкований варіант в 2 екземплярах з реєстраційною картою, CD-диском з електронною версією і квитанцією про сплату – на адресу оргкомітету до **3 березня 2015 р.**

Просимо за місяць до початку заходу підтвердити свою участь, за 2 тиж до початку – вказати дату і час приїзду для організації зустрічі.

Контактна інформація:

- Кафедра акушерства і гінекології ННІПО (0352) 26-32-34, e-mail: appag@mail.ru.
- Бегош Богдан Миколайович (098) 907-06-24.
- Професор Бойчук Алла Володимирівна – (0352) 43-26-97, (067) 302-58-08.
- Науковий відділ – тел./факс: (0352) 52-04-79, e-mail: vonf_tdmu@ukr.net. Керівник Шевчук Оксана; спеціаліст Максимів Наталія.
- Кафедра акушерства та гінекології – (0352) 26-32-34, e-mail: appag@mail.ru.

Представлені на конференцію матеріали будуть розміщені на сайті <http://tdmu.edu.te.ua> у розділі Конгрес-центр → наукові форуми → план конференції 2015 р.

Оргкомітет