

Антибиотикотерапия урологических инфекций: комплексный подход

Вопросам ведения пациентов с наиболее распространенными урологическими заболеваниями был посвящен симпозиум, организованный в рамках XIII Конгресса Российского общества урологов при поддержке компании «Астеллас». Участники симпозиума обсудили проблемы лечения и профилактики инфекций мочевых путей, урогенитальных инфекций, инфекций, передаваемых половым путем, хронического простатита с учетом как европейских стандартов, так и российских национальных рекомендаций.



Профессор
Ю.Г. Аляев

Инфекции мочевых путей (ИМП) имеют огромное медико-социальное значение. В России ежегодно регистрируется 26–36 млн случаев острого цистита, а на долю рецидивирующего цистита у женщин приходится до 30% всех урологических заболеваний. Как отметил д.м.н., профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Юрий Геннадьевич АЛЯЕВ, лечение ИМП – это междисциплинарная

Инфекции в урологии – актуальная проблема

проблема, требующая совместных усилий врачей различных специальностей. С одной стороны, под маской ИМП могут скрываться самые разные заболевания: от опущения влагалища до инородного тела в мочевом пузыре. С другой стороны, дизурия не всегда является признаком мочевой инфекции: к врачам часто обращаются пациенты с жалобами на расстройство мочеиспускания, имея нормальные анализы мочи. Однако, по мнению профессора Ю.Г. Аляева, трудности возникают даже не столько с диагностикой ИМП, сколько с выявлением осложняющих течение заболевания факторов.

Что касается вопросов терапии ИМП, то медикаментозное лечение выбирается этиотропно или эмпирически. Конечно, назначение антибиотиков, активных в отношении установленного возбудителя заболевания, является предпочтительным, однако

на практике не всегда возможно оперативно уточнить, какой микробный агент вызвал данное инфекционное заболевание. По этой причине этиотропная терапия в основном осуществима при лечении ИМП в стадии стихания обострения. Как правило, при острой ИМП препараты назначаются эмпирически, с учетом наиболее вероятных возбудителей заболевания.

«Антимикробная терапия базируется на нескольких принципах, из которых необходимо отметить не только точный диагноз с установлением локализации и степени тяжести микробной инфекции, но и выявление предполагаемого микробного агента, его чувствительности к антибиотикам», – подчеркнул профессор Ю.Г. Аляев. В последние годы растет распространенность антибиотикорезистентных уропатогенных штаммов, что также надо учитывать при выборе препарата.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

Комплексный подход к лечению инфекций нижних мочевыводящих путей: рациональные схемы антибиотикотерапии

Ведущий научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Заида Камалудиновна ГАДЖИЕВА напомнила, что каждая вторая женщина хотя бы раз в жизни имела эпизод острого цистита. Кроме того, в течение 3–4 месяцев после первого эпизода ИМП у 20–30% женщин возникает рецидив, а 10–20% женщин страдают хроническими ИМП. Рецидивирующей инфекция признается в том случае, когда у пациентки наблюдается 2 и более обострений за 6 месяцев или 3 и более обострений за год. Наиболее распространенным возбудителем ИМП является *Escherichia coli* (до 78%) (по данным исследования ARESC)¹. В то же время с каждым годом растет доля *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.* Однако обнаружение уропатогенов в моче не является основанием для постановки окончательного диагноза. Для подтверждения «истинной» бактериурии необходимо доказать, что концентрация бактерий в моче достаточно высока. В соответствии с European Urinalysis Guidelines, клинически значимой бактериурией считается титр $\geq 10^3$ КОЕ/мл для *Escherichia coli* и *Staphylococcus saprophyticus*, для монокультуры других бактерий – титр $\geq 10^4$ КОЕ/мл, а для смешанных культур двух бактерий – титр $\geq 10^5$ КОЕ/мл².

З.К. Гаджиева подчеркнула, что немедленное начало антибиоти-

котерапии бактериологически подтвержденной неосложненной острой ИМП не только улучшает прогноз, но и экономически выгодно. Это связано с тем, что отсроченное на трое суток назначение антибиотика удлиняет процесс выздоровления на 37%, отсутствие антибиотикотерапии – на 62%, а устойчивость возбудителя к выбранному препарату – на 56%^{3,4}.

Каким требованиям должен отвечать антибиотик для лечения инфекции нижних мочевыводящих путей? Он должен обладать спектром антимикробной активности в отношении основных уропатогенов, создавать высокие концентрации в моче, обеспечивать удобство применения, допускать возможность терапии коротким курсом, обладать благоприятным профилем безопасности и приемлемой стоимостью.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) от 2011 г., препаратами выбора для лечения неосложненных инфекций нижних мочевых путей (НИНМП) являются ко-тримоксазол, нитрофурантоин, фосфомицин, а также фторхинолоны⁵. Однако по мнению З.К. Гаджиевой, фторхинолоны в силу недостатков, выявленных в последние 10 лет, у больных с НИНМП должны применяться ограниченно. Резистентность к фторхинолонам приближается к критическим 15%, между тем при уровне резистентности



Д.м.н.
З.К. Гаджиева

10–20% эмпирическое назначение антибактериального препарата нецелесообразно. Прием фторхинолонов сопровождается побочными действиями, в том числе препараты могут вызывать тендовагиниты и разрывы сухожилий. К тому же, учитывая способность фторхинолонов накапливаться в паренхиматозных органах, их рекомендуется резервировать для лечения инфекций верхних мочевых путей и предстательной железы.

Рекомендации EAU по ведению больных с инфекциями мочевых путей и мужского генитального тракта 2013 г. препаратами выбора для лечения острого неосложненного цистита называют фосфомицина трометамол 3 г однократно и фуразидина калиевую соль с карбонатом магния по 100 мг 3 р/сут в течение 5 дней⁶.

Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», вышедшие в 2012 г., были созданы

¹ Schito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections // Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 34. № 5. P. 407–413.

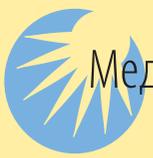
² European urinalysis guidelines / European Confederation of Laboratory Medicine // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 2000. Vol. 231. P. 1–86.

³ Little P, Merriman R., Turner S. et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study // BMJ. 2010. Vol. 340. P. b5633.

⁴ Little P, Moore M.V., Turner S. et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial // BMJ. 2010. Vol. 340. P. c199.

⁵ Guidelines on Urological Infections / EAU, 2011 // www.uroweb.org/gls/pdf/russian/11_UrologicalInfections.pdf

⁶ Guidelines on Urological Infections / EAU, 2013 // www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf



с учетом региональных особенностей резистентности уропатогенов⁷. Препаратами выбора для терапии острой НИМП в них также указаны фосфомицина трометамол (по 3 г однократно) и фуразидина калиевая соль с карбонатом магния – по 100 мг 3 р/сут в течение 5 дней. Однако в настоящее время уже существуют ограничения по приему фосфомицина. По данным Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), фосфомицин в терапии неосложненных острых циститов уступает коротким курсам системных антибиотиков в отношении эрадикации бактерий.

Помимо фосфомицина и фуразидина калиевой соли с карбонатом магния в Российских национальных рекомендациях в качестве препаратов первого выбора для лечения обострений ИМП полными курсовыми дозами рассматриваются фторхинолоны и цефалоспорины:

- норфлоксацин 400 мг 2 р/сут в течение 5 дней;
- левофлоксацин 500 мг/сут в течение 5 дней;
- цiproфлоксацин 250 мг 2 р/сут в течение 5 дней;
- цефиксим (препарат выбора у беременных) 400 мг/сут в течение 7 дней.

При повторном появлении симптомов заболевания через 2 недели необходимо проведение бактериологического исследования мочи с определением чувствительности к антибиотикам выявленного возбудителя и повторный курс лечения другим антибактериальным лекарственным средством.

З.К. Гаджиева подчеркнула, что к выбору препарата всегда следует подходить индивидуально в каждом конкретном случае. Для примера она предложила сравнить препарат, указанный в качестве основного, – фосфомицин – и препарат резерва цефиксим. Так, фосфомицин не накапливается в кор-

ковом и мозговом веществе почек. Кроме того, монодозная терапия фосфомицином не всегда приводит к положительному эффекту в случае, когда длительность жалоб превышает семь дней. По этой причине женщине с атакой острого цистита, имеющей в анамнезе необструктивные восходящие пиелонефриты, лучше назначать не фосфомицин, а цефалоспорин третьего поколения цефиксим.

Если сравнить цефиксим с цiproфлоксацином, то цефиксим демонстрирует лучшие фармакодинамические качества. МПК₉₀ (минимальная подавляющая концентрация для 90% исследованных штаммов) цефиксима составляет 0,5 мг/л, цiproфлоксацина – 6,4 мг/л, причем цефиксим создает МПК₉₀ уже через 12–24 часа. Кроме того, цефиксим обладает более высокой активностью в отношении уропатогенов: к цефиксиму чувствительны 98,9% возбудителей, к цiproфлоксацину – 88,9%; умеренно резистентны к обоим препаратам 1,1% бактерий, полностью резистентны 0 и 10% микробов соответственно⁸.

Эффективность цефиксима подтверждена в клинических исследованиях. Однократный прием цефиксима в дозировке 400 мг продемонстрировал достаточно высокую клиническую (96%) и бактериологическую (90%) эффективность⁹. Цефиксим демонстрирует высокую клиническую эффективность и в сравнении с амоксициллином (который также относится к препаратам резерва). По данным А. Iravani, оценка состояния пациентов с рецидивирующими ИМП, получавших цефиксим по 400 мг/сут, продемонстрировала клиническую излеченность после семидневной терапии у 90% из них по сравнению с 83,3% клинической излеченности у пациентов, получавших амоксициллин (250 мг 3 р/сут в течение 10 дней)¹⁰.

Если сравнить цефиксим с наиболее часто назначаемыми фторхинолонами, цiproфлоксацином

и норфлоксацином, обращает на себя внимание его преимущество: возможность приема как традиционной таблетки, так и таблеток диспергируемой формы (Супракс® Солютаб®). Время достижения максимальной концентрации в плазме для препарата Супракс® Солютаб® составляет 3,5 часа, для капсул – 4 часа; C_{max} – 3,7 и 3,5 мкг/мл соответственно.

По словам З.К. Гаджиевой, Супракс® Солютаб® (цефиксим) можно назвать «идеальным препаратом» с точки зрения фармакокинетики вследствие высокого накопления в почечной паренхиме, а концентрация, превышающая МПК₉₀, сохраняется более половины времени между интервалами дозирования. У мужчин длительность терапии препаратом Супракс® Солютаб® составляет 3–7 дней, у женщин – до 2 недель. Следует отметить благоприятный профиль безопасности цефиксима. Препарат разрешен к использованию у беременных как при уже развившейся инфекции верхних мочевых путей, так и при угрозе ее развития, кроме того, при наличии этой инфекции в анамнезе. Цефиксим возможно применять у детей и подростков до 18 лет (при массе тела > 25 кг). Он не имеет побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, а также со стороны опорно-двигательного аппарата, в отличие от цiproфлоксацина и норфлоксацина.

Однако терапия инфекций нижних мочевыводящих путей должна быть комплексной. Кроме антибиотиков, в лечении ИМП используются препараты других классов (противовоспалительные средства, сосудистые препараты и др.). Женщинам в климактерическом периоде дополнительно назначают местную заместительную гормонотерапию и препараты, которые нормализуют функцию нижних мочевыводящих путей. В терапии ИМП в качестве местнодействующего препарата используется гиалуроновая кислота.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

По мнению З.К. Гаджиевой, компания «Астеллас» располагает всей линейкой средств для лечения урологических заболеваний. Это, прежде всего, цефалоспорины третьего поколения цефиксим

(Супракс® Солютаб®). В качестве профилактического препарата для предотвращения рецидивов ИМП не имеет альтернативы Уро-Ваксом®. Препаратами для устранения симптомов нижних мочевых

путей являются альфа-1-адренорецептор тамсулозин (Омник Окас), а также М-холинолитик Везикар (солифенацин), незаменимый при лечении гиперактивности мочевого пузыря.

Современный взгляд на иммунотерапию рецидивирующего цистита

Известно, что 25% женщин после острой ИМП переносят рецидив инфекции в течение 6 месяцев. В 10% случаев цистит переходит в хроническую форму. Как отметил д.м.н. Андрей Зиновьевич ВИНАРОВ, профессор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, эффективное лечение рецидивирующих ИМП невозможно без установления факторов, которые вызвали рецидив. Это могут быть анатомические особенности организма, нарушения мочеиспускания, генетическая предрасположенность, а также иммунологический статус. Европейская ассоциация урологов рекомендует (2013) для профилактики рецидивирующего цистита изменение образа жизни, а также медикаментозную профилактику с использованием антибиотиков или без них⁶. При этом отмечается, что длительная антибиотикопрофилактика рецидивов ИМП должна применяться только в случае безуспешности иных профилактических мер. Очевидно, что антибактериальная профилактика – серьезная проблема, поскольку сопряжена с ростом антибиотикорезистентности, побочными эффектами и отсутствием новых классов антибиотиков. В этой связи очевидна необходимость альтернативных стратегий. Среди

них отмечается прием пробиотических препаратов, содержащих лактобактерии штаммов GR-1 и RC 14 (уровень доказательности С), которые в России пока не зарегистрированы, проведение местной гормонозаместительной терапии у женщин в период постменопаузы (уровень доказательности С), прием сока клюквы (уровень доказательности С).

Наиболее доказанным эффектом (уровень доказательности В) в отношении профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей является иммуноактивная профилактика, которая проводится с помощью препарата Уро-Ваксом®. Эффективность препарата Уро-Ваксом® по сравнению с плацебо доказана в нескольких рандомизированных исследованиях. Кроме того, Уро-Ваксом® указан и в Российских национальных рекомендациях (2012) в качестве основного препарата для альтернативной профилактики, не включающей антибиотиков⁷.

Уро-Ваксом® представляет собой лиофилизат 18 штаммов *Escherichia coli* и применяется по одной капсуле (6 г) в день на протяжении не менее 3 месяцев. Уро-Ваксом® стимулирует врожденный и приобретенный иммунитет как клеточного, так и гуморального звена. Уро-Ваксом® запускает процессы, ко-



Профессор
А.З. Винаров

торые стимулируют лимфоидные образования в стенке кишечника (пейеровы бляшки), что приводит к активации Т- и В-лимфоцитов. Миграция последних в мочевые пути, в свою очередь, стимулирует продукцию антител в слизистой оболочке мочевого пузыря (иммуноглобулинов А и G), вследствие чего защитные свойства организма против возбудителей ИМП повышаются. Уро-Ваксом® активирует также TLR-4-рецепторы. Учитывая вышесказанное, препарат обеспечивает стимуляцию не только неспецифического ответа, но и специфического. Следовательно, Уро-Ваксом® обладает защитным действием не только по отношению к кишечной палочке, но и к другим возбудителям, а значит, защищает от более широкого спектра патогенов – возбудителей ИМП.

⁷ Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации / под ред. Н.А. Лопаткина, О.И. Аполихина, Д.Ю. Пушкаря и др. М., 2013. 64 с.

⁸ Козлов С.Н., Рафальский В.В., Галкин В.В. и др. Эффективность и безопасность цефиксима и ципрофлоксацина при остром цистите (многоцентровое рандомизированное исследование) // Урология. 2011. № 1. С. 13–16.

⁹ Asbach H.W. Single dose oral administration of cefixime 400 mg in the treatment of acute uncomplicated cystitis and gonorrhea // Drugs. 1991. Vol. 42. Suppl. 4. P. 10–13.

¹⁰ Iravani A., Richard G.A., Johnson D. et al. A double-blind, multicenter, comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients // Am. J. Med. 1988. Vol. 85. № 3A. P. 17–23.



Профессор А.З. Винаров более подробно остановился на доказательной базе эффективности применения препарата Уро-Ваксом®. На сегодняшний день проведено 12 клинических исследований с участием 1259 пациентов, из них 5 двойных слепых и 7 открытых. Одним из первых было плацебо-контролируемое исследование С.С. Shulman и соавт. (1993)¹¹, в котором приняли участие пациенты с рецидивирующей ИМП. Они получали Уро-Ваксом® по 1 капсуле в день в течение трех месяцев, затем следовало еще три месяца наблюдения. Эффективность лечения оценивалась по числу рецидивов инфекции и частоте употребления антибиотиков. Было установлено, что Уро-Ваксом® снижает частоту рецидивов ИМП у пациентов с бактериурией >10⁴ КОЕ/мл на 36%. Кроме того, уменьшилось потребление антибиотиков: за 1–3-й месяц лечения число дней применения антибиотиков уменьшилось на 36%, а за 4–6-й месяц – на 67%. В 2005 г. было опубликовано исследование, в котором также оценивалась эффективность приема препарата Уро-Ваксом® на протяжении 12 месяцев¹². Было отмечено снижение рецидивов на 34% в группе лечения по сравнению

с группой контроля. Кроме того, отмечено достоверное снижение количества потребляемых антибиотиков по сравнению с группой, которая получала плацебо.

Результаты пяти рандомизированных плацебоконтролируемых исследований были проанализированы К.Г. Naber и соавт. в 2009 г. с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Уро-Ваксом® для лечения рецидивирующих ИМП¹³. Метаанализ показал, что на фоне приема препарата частота рецидивов ИМП снижается в среднем на 40%. Кроме того, уменьшаются симптомы ИМП и улучшаются лабораторные показатели: частота дизурии через 6 месяцев снижается на 52%, лейкоцитурии – на 47%, бактериурии – на 33% по сравнению с плацебо. Кроме того, Уро-Ваксом® хорошо переносится, все побочные эффекты на фоне иммуностимулирующей терапии были сравнимы с плацебо.

Таким образом, согласно проведенным на настоящий момент клиническим исследованиям, Уро-Ваксом® обеспечивает надежную защиту от рецидивов ИМП на срок от 3 до 12 месяцев, а также хорошо переносится. Кроме того, Уро-Ваксом® разрешен к применению

у беременных. Открытое pilotное исследование, проведенное в Швейцарии в 2003 г. R. Baertschi и соавт., показало возможность и целесообразность назначения препарата у беременных, поскольку Уро-Ваксом® на 62% уменьшал вероятность рецидивов ИМП по сравнению с плацебо¹⁴.

В заключение профессор А.З. Винаров резюмировал, что в настоящее время существуют различные подходы к профилактике рецидивирующих инфекций. По данным последних европейских рекомендаций 2013 г., для профилактики рецидивов ИМП необходимо искать альтернативные пути⁶. Иммуностимулирующая терапия с использованием препарата Уро-Ваксом® позволяет предотвратить развитие рецидивов цистита благодаря активизации собственных защитных сил организма. Уро-Ваксом® имеет преимущества по сравнению с антибиотиками, применение которых приводит к развитию нежелательных побочных эффектов, резистентности микрофлоры и характеризуется низкой комплаентностью, и может быть использован как средство иммунопрофилактики рецидивирующих ИМП как у взрослых (включая беременных), так и у детей.



Профессор
М.Р. Рахматулина

Клинические рекомендации по ведению больных с урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекцией

метологии Маргарита Рафиковна РАХМАТУЛИНА ознакомила собравшихся с основными положениями недавно выпущенных клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2012), посвященных ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и урогенитальными инфекциями¹⁵.

В рекомендациях приведены краткие сведения об этиологии и эпидемиологии заболеваний, их классификация, характерные клинические признаки. Указаны лабораторные исследования, не-

обходимые при той или иной патологии, показания к проведению лечения и его цели (общие замечания по фармакотерапии, схемы лечения, особые ситуации, например лечение беременных и детей). В рекомендациях четко обозначены требования к результатам лечения, показатели контроля излеченности (в основном для инфекций, передаваемых половым путем). Рекомендации также включают и описание тактики при отсутствии эффекта от лечения.

Приоритетными методами в диагностике урогенитальных ин-



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

фекций, чего не было ранее ни в приказах Министерства здравоохранения, ни в клинических рекомендациях, признаны молекулярно-биологические методы – полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени, а также метод амплификации РНК (NASBA), который является достаточно чувствительным и специфичным тестом, однако малораспространенным в силу высокой стоимости. Кроме того, четко определены сроки контроля излеченности от инфекций, что позволяет избежать ложноположительных результатов при контрольном обследовании пациентов. Для метода NASBA этот срок составляет 14 дней, а для ПЦР, ПЦР в реальном времени – 28 дней.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения точности диагностики урогенитальных инфекций признано нецелесообразным. Подчеркивается, что такие методы, как иммунофлюоресцентный (ПИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА), используемые для обнаружения антител к возбудителям урогенитальных инфекций, не должны применяться для верификации диагноза. Одним из новшеств клинических рекомендаций являются литературные данные и рейтинговая схема для оценки уровня доказательности рекомендаций. Как отметила М.Р. Рахматулина, в лечении урогенитальных инфекций российские специалисты зачастую используют многокомпонентные схемы. Однако следует учитывать и европейские рекомен-

дации, так как препараты, которые в них указаны, имеют достаточно высокий уровень доказательности. Ни в одних рекомендациях, включая рекомендации ВОЗ по ведению больных ИППП, нет препаратов системной энзимо- или иммуномодулирующей терапии. Следовательно, их применение необоснованно.

Более подробно М.Р. Рахматулина рассмотрела вопросы диагностики и лечения хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной инфекций как наиболее распространенных и актуальных ИППП. В качестве диагностических методов при урогенитальной хламидийной инфекции рекомендуется использовать молекулярно-биологические методы исследования, направленные на выявление специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Chlamydia trachomatis*. Метод выделения хламидий в культуре клеток, который считался долгое время «золотым» стандартом диагностики, в настоящее время в рутинной клинической практике почти не используется в силу высокой стоимости, трудоемкости и длительности. При микроскопическом исследовании оценивается состояние эпителия уретры, влагалища, цервикального канала, степень лейкоцитарной реакции, состояние микробиоценоза влагалища, также исключаются сопутствующие ИППП (гонококковая инфекция, трихомониаз).

Лечение урогенитальной хламидийной инфекции является обязательным при идентификации *Chlamydia trachomatis* с помощью молекулярно-биологических ме-

тодов или культурального метода у пациента либо у его полового партнера. Если говорить о терапии неосложненных форм хламидийной инфекции, а также аноректального хламидиоза, хламидийного фарингита и конъюнктивита, то препаратами выбора в данном случае являются доксициклина моногидрат 100 мг 2 р/сут в течение 7 дней, либо азитромицин 1 г внутрь однократно, либо джозамицин 500 мг 3 р/сут также в течение 7 дней (все препараты имеют уровень доказательности А и В). Альтернативными препаратами являются фторхинолоны (уровень доказательности В): левофлоксацин и офлоксацин.

В отношении лечения осложненных форм хламидийной инфекции, хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов препаратами выбора также являются доксициклина моногидрат 100 мг 2 р/сут в течение 14–21 суток, джозамицин 500 мг 3 р/сут в течение 14–21 суток. В качестве альтернативных препаратов указаны левофлоксацин 500 мг 1 р/сут и офлоксацин 400 мг 2 р/сут в течение 14–21 суток.

Препаратом выбора у детей и беременных является джозамицин, обладающий благоприятным профилем безопасности (уровень доказательности С–D). Низкий уровень доказательности в этом случае не свидетельствует о низкой эффективности препарата – в соответствии с этическими нормами не разрешается проводить клинические исследования с участием беременных и детей. Детям с массой тела до 45 кг джозамицин

урология

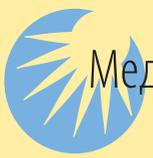
¹¹ Schulman C.C., Corbusier A., Michiels H. et al. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study // J. Urol. 1993. Vol. 150. № 3. P. 917–921.

¹² Bauer H.W., Alloussi S., Egger G. et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections // Eur. Urol. 2005. Vol. 47. № 4. P. 542–548.

¹³ Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T. et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis // Int. J. Antimicrob. Agents. Vol. 33. № 2. P. 111–119.

¹⁴ Baertschi R., Balmer J.A., Eduah S.B. et al. Bacterial extract for the prevention of recurrent urinary tract infections in pregnant women: a pilot study // Int. J. Immunotherapy. 2003. XIX. Vol. 1. P. 25–31.

¹⁵ РОДВК. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.



рекомендован по 50 мг/кг тела в 3 приема в течение 10 дней, беременным – по 500 мг 3 р/сут в течение 10 дней.

Если говорить о показаниях к обследованию на *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.*, то основными являются наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса при отсутствии патогенных микроорганизмов, а также бесплодие, невынашивание беременности, перинатальные потери в анамнезе. Обследование на *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* при отсутствии клинических симптомов проводится донорам спермы и при проведении репродуктивных технологий (ЭКО, амниоцентез, биопсия ворсин хориона).

Показаниями к терапии является наличие клинических и/или лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не выявлены другие, более вероятные возбудители, например, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* или *Trichomonas vaginalis*. При определении *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* в количестве $< 10^4$ КОЕ/мл и при отсутствии клинических и/или лаборатор-

ных признаков воспалительного процесса лечение не проводится. Показаниями к терапии в этом случае являются только донорство спермы, бесплодие и невынашивание беременности, а также перинатальные потери в анамнезе.

По словам М.Р. Рахматулиной, МКБ-10 не относит инфекцию, вызванную *Mycoplasma genitalium*, к ИППП, однако абсолютная патогенность данного микроорганизма уже убедительно доказана. Основными клиническими показаниями для обследования на *Mycoplasma genitalium* для взрослых являются клинические или лабораторные признаки уретрита/цервицита, воспалительные заболевания органов малого таза, перинатальные потери и бесплодие в анамнезе у женщин, у мужчин – клинические признаки эпидидимита, простатита. Обязательно обследование женщин во время беременности, прегравидарное обследование половых партнеров, обследование по контакту и в случае сексуального насилия.

Диагностика урогенитальных инфекций, вызываемых *Mycoplasma genitalium*, методом ПИФ недопустима, а использование ИФА

нецелесообразно в связи с низкими иммуногенными свойствами микроорганизмов и возможностью перекрестных реакций с непатогенными представителями класса. В случае обнаружения *Mycoplasma genitalium* следует пролечить пациента и его половых партнеров. Препаратами выбора для лечения *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* являются: доксициклина моногидрат 100 мг 2 р/сут или джозамицин 500 мг 3 р/сут в течение 10 дней.

Альтернативным препаратом для элиминации *Mycoplasma genitalium* является офлоксацин (уровень доказательности В) 400 мг внутрь 2 р/сут в течение 10 дней.

В заключение М.Р. Рахматулина отметила, что если в отношении *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* единственным и самым важным требованием к проведенной терапии является эрадикация возбудителя, то в отношении *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* основным требованием к результатам лечения считается разрешение клинических и лабораторных признаков воспаления.



Д.м.н.
К.Л. Локшин

Константин Леонидович ЛОКШИН, д.м.н., зав. отделом изучения инфекционных процессов НИИ урофурологии и репродуктивного

Хронический простатит: что нового?

здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, напомнил, что бактериальные простатиты, в соответствии с классификацией Национального института здоровья (НИИ) США (1995), подразделяются на четыре категории:

- Категория I. Острый бактериальный простатит.
- Категория II. Хронический бактериальный простатит.
- Категория III. Хронический абактериальный простатит / синдром хронической тазовой боли:
 - ✓ а. воспалительный;
 - ✓ б. невоспалительный.
- Категория IV. Бессимптомный воспалительный простатит (гистологический).

Более подробно К.Л. Локшин рассмотрел вопросы этиологии, патогенеза и клинических особенностей бактериальных и небактериальных простатитов. Доказанными возбудителями бактериальных простатитов являются *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*. При этом бактериальные простатиты, вызываемые этими патогенами, составляют всего 10% случаев. В терапии бактериальных простатитов по-прежнему высокоэффективны фторхинолоны – левофлоксацин и цiproфлоксацин. Однако, по мнению К.Л. Локшина, не стоит



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

забывать, что через несколько лет фторхинолоны, макролиды и тетрациклины могут потерять свою эффективность вследствие развития антибиотикорезистентности. В этой связи интерес представляют данные исследований альтернативных методов лечения.

По данным S.H. Kim и соавт. (2012), гинсеноиды, или панасоиды, – класс стероидных гликозидов и терпеновых сапонинов, содержащихся исключительно в женьшене, – продемонстрировали подавление роста бактерий в группе лечения при применении в течение 4 недель¹⁶. Было показано также профилактическое действие селена при хроническом бактериальном простатите. Еще одно пилотное исследование на животных показало значимое подавление роста и снижение степени воспалительной реакции на фоне применения финастерида¹⁷. Обнадёживающие результаты демонстрирует применение препарата для иммунопрофилактики Уро-Ваксом®. Он обеспечивает 5–12-месячный безрецидивный период у больных хроническим простатитом¹⁸. Запланировано и одобрено исследование по сравнению стандартного курса антибиотикотерапии и лечения антибиотиками в сочетании с препаратом Уро-Ваксом® с точки зрения вероятности рецидивов у больных с синдромом хронической тазовой боли (при содействии компании «Астеллас»).

В настоящее время, по словам К.Л. Локшина, наиболее сложную проблему представляют абактериальные простатиты и синдром хронической тазовой боли, на долю которых приходится 90% случаев всех бактериальных

простатитов. До конца неясно, что становится причиной заболелания и является ли этот простатит в действительности абактериальным. В известной работе С.N. Rudick и соавт. было продемонстрировано, что при заражении мышей штаммом кишечной палочки, выявленным у больно-

ций, показаниями к проведению антибиотикотерапии является острый бактериальный простатит (4 недели), хронический бактериальный простатит (4–6 недель), хронический воспалительный абактериальный простатит (2 недели, при неэффективности – до 4–6 недель). Среди антибиоти-

В лечении хламидийной инфекции мочевого пузыря и органов малого таза препаратами выбора являются доксициклина моногидрат по 100 мг 2 р/сут или джозамицин по 500 мг 3 р/сут (курс лечения составляет 14–21 день).

го с хроническим простатитом, у определенной генетической линии мышей даже после эрадикации микроорганизмов сохранялись поведенческие реакции, характерные для синдрома хронической тазовой боли¹⁹. В других случаях реакция ПЦР демонстрирует наличие бактериальной флоры в биоптатах простаты пациентов с симптомом хронической тазовой боли при том, что у здоровых людей этих антигенов реакция не показывает.

Есть данные исследований, которые подтверждают тот факт, что хламидия, уреоплазма и микоплазма могут быть ответственны за случаи развития абактериального простатита. К сожалению, современные методы не позволяют отличить микробы, полученные из уретры, от микробов, выделенных из предстательной железы.

Что касается антибиотикотерапии, то, по данным международных и отечественных рекоменда-

ков, которые хорошо проникают в предстательную железу, К.Л. Локшин отметил триметоприм (применять который нецелесообразно ввиду устойчивости основных уропатогенов), фторхинолоны, макролиды, тетрациклины.

Фторхинолоны являются оптимальными препаратами для лечения бактериального простатита, вызванного в первую очередь кишечной палочкой. Однако в отношении атипических и грамположительных микроорганизмов фторхинолоны имеют ограничения.

Макролиды высокоэффективны против микоплазм и уреоплазм, но в отношении бактерий кишечной группы их активность ниже. То же самое можно сказать и про тетрациклины. Они прекрасно действуют на хламидии и микоплазмы, но в отношении грамотрицательных микроорганизмов их эффективность невысока.

урология

¹⁶ Kim S.H., Ha U.S., Sohn D.W. et al. Preventive effect of ginsenoside on chronic bacterial prostatitis // J. Infect. Chemother. 2012. Vol. 18. № 5. P. 709–714.

¹⁷ Lee C.B., Ha U.S., Yim S.H. et al. Does finasteride have a preventive effect on chronic bacterial prostatitis? Pilot study using an animal model // Urol. Int. 2011. Vol. 86. № 2. P. 204–209.

¹⁸ Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Эффективность Уро-Ваксома при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовой системы // Урология. 2011. № 4. С. 7–11.

¹⁹ Rudick C.N., Berry R.E., Johnson J.R. et al. Uropathogenic Escherichia coli induces chronic pelvic pain // Infect. Immun. 2011. Vol. 79. № 2. P. 628–635.

²⁰ Гуцин А.Е., Бурцев О.А., Рыжых П.Г. и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium*, с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 4. С. 58–63.



Джозамицин обеспечивает эрадикацию возбудителей хронического простатита и ИППП, достоверно улучшает качество спермограммы (в опыте *in vitro* продемонстрировано улучшение подвижности сперматозоидов при их культивировании в среде с содержанием джозамицина 0,5 мкг/мл, $p < 0,01$).

При инфекции, вызванной *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis*, препаратами выбора считаются макролиды и тетрациклины. Так, джозамицин обеспечивает эрадикацию и клиническое выздоровление в 96% случаев²⁰. В качестве альтернативных препаратов могут

быть использованы фторхинолоны: левофлоксацин или офлоксацин в течение 10 дней.

Если говорить о лечении хламидийной инфекции мочевого пузыря и органов малого таза, то препаратами выбора являются доксициклина моногидрат по 100 мг 2 р/сут или джозамицин по 500 мг 3 р/сут, курс лечения 14–21 день. Альтернативными препаратами являются левофлоксацин по 500 мг 1 р/сут или офлоксацин по 400 мг 2 р/сут, курс лечения также 14–21 день⁷. По мнению К.Л. Локшина, речь идет об осложненных случаях. Однако можно ли считать простатит, вызванный хламидией, осложненным – на этот вопрос, по его мнению, нет ответа ни в одних рекомендациях.

К.Л. Локшин подчеркнул, что, как правило, простатитом страдают мужчины репродуктивного

возраста, что следует учитывать при выборе препаратов. В отношении влияния на сперматогенез фторхинолоны не являются оптимальными препаратами. Однако по другим данным, доксициклин и макролиды влияния на сперматогенез не оказывают. Клинически подтвержденным является тот факт, что джозамицин, который обеспечивает эрадикацию возбудителей хронического простатита и ИППП, достоверно улучшает качество спермограммы (в опыте *in vitro* продемонстрировано улучшение подвижности сперматозоидов при их культивировании в среде с содержанием джозамицина 0,5 мкг/мл, $p < 0,01$)²¹. Следовательно, в случае, когда пара бесплодна или планирует беременность, мужчине можно рекомендовать использовать именно джозамицин.

Заключение

Инфекции мочевых путей представляют собой серьезную медико-социальную проблему. В ходе симпозиума отмечалось, что терапия ИМП должна отвечать международным и отечественным рекомендациям и быть направлена на быстрое устранение клинических симптомов, эрадикацию возбудителя, профилактику реинфекций. Первой линией терапии является назначение антибиотиков, с учетом их эффективности, переносимости и уровня резистентности основных уропатогенов. Кроме этого, подчеркивалась необходимость поиска альтернативных путей профилактики и лечения ИМП. Одним из наиболее эффективных методов признана иммуностимулирующая терапия путем назначения препарата Уро-Ваксом®, который эффективно снижает количество рецидивов ИМП, часто-

ту бактериурии, дизурии и лейкоцитурии, а также необходимость использования антибиотиков.

Значительное внимание было уделено вопросам ведения пациентов с ИППП и урогенитальными инфекциями. Отмечалось, что, согласно принятым клиническим рекомендациям, препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp., являются доксициклин и джозамицин, которые обеспечивают высокую степень эрадикации микроорганизмов.

Подробно были рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза и клинических особенностей бактериальных и небактериальных простатитов, а также вопросы назначения антибактериальной терапии с учетом актуальных клинических рекомендаций. При назначении препарата необходи-

мо учитывать влияние антибиотика на сперматогенез, поскольку большинство пациентов – мужчины репродуктивного возраста. Джозамицин увеличивает подвижность сперматозоидов, что является преимуществом его назначения пациентам, планирующим завести ребенка.

Таким образом, компания «Астеллас» предлагает линейку средств для лечения заболеваний урогенитального тракта, как антибиотиков (цефиксим – Супракс® Солютаб®, доксициклин – Юнидокс Солютаб, джозамицин – Вильпрафен), так и препаратов других групп: альфа-1-адреноблокаторов (тамсулозин – Омник Окас), М-холинолитиков (солифенацин – Везикар) и иммуностимуляторов (Уро-Ваксом®). Эти препараты уже показали свою эффективность, безопасность и высокую комплаентность не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике врача-уролога. 🌐

²¹ Schramm P, Schopf R.E., Wildfeuer A. Josamycin concentration in human ejaculate and its influence on sperm motility: a contribution to antibiotic therapy in andrological patients // Andrologia. 1988. Vol. 20. № 6. P. 521–525.