

Цистит и антибиотикорезистентность: современный подход к решению проблемы

Цистит является междисциплинарной проблемой, решением которой занимаются урологи, гинекологи, терапевты и другие специалисты. Междисциплинарному подходу к ведению пациенток с циститом и наиболее рациональным методам терапии заболевания была посвящена секция «Междисциплинарный взгляд на проблематику цистита». Секция под председательством президента Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «Аспект» А.В. ВИНАРОВА состоялась в рамках Второго международного клуба урологов Scientia Practica, организованного компанией «Олайнфарм» (Москва, 31 марта 2023 г.). Вторая секция заседания Международного клуба урологов Scientia practica была посвящена актуальным вопросам антибиотикорезистентности микроорганизмов. Открывая дискуссию, председатель секции член-корр. РАН, главный внештатный специалист по медицинской микробиологии Минздрава России, директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, д.м.н., профессор Татьяна Валерьевна ПРИПУТНЕВИЧ отметила, что антибиотикорезистентность остается одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения во всем мире. В реальной практике наблюдается стремительный рост антибактериальной устойчивости микроорганизмов. Сегодня в решении практических задач по надзору за формированием устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, рациональному применению антибиотиков и профилактике развития антибиотикорезистентности необходимо участие широкого круга медицинских специалистов. По словам эксперта, взвешенный подход к проблеме антибиотикорезистентности, анализ исследований по антибиотикотерапии, регулярный обмен информацией о возникающей резистентности в рамках междисциплинарного сотрудничества будет способствовать успешной реализации программ по борьбе с устойчивостью к антибиотикам.

Секция 1. Междисциплинарный взгляд на проблематику цистита



Профессор, д.м.н.
С.В. Яковлев

Лечение цистита с позиции клинического фармаколога: вопросы экологичности терапии

Как отметил д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, президент межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» Сергей Владимирович ЯКОВЛЕВ, вследствие растущей

с каждым годом устойчивости патогенов к антибиотикам существенно ограничиваются возможности эффективного лечения инфекций. Согласно опубликованному в журнале Lancet проспективному исследованию, в 2019 г. в мире 4 590 000 человек умерли от инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами микробов¹. Атрибутивная ле-

¹ Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022; 399 (10325): 629–651.



Второй международный клуб урологов Scientia Practica

тальность (1 270 000) значимо превысила смертность от ВИЧ/СПИД (690 000) и малярии (558 000).

Ведущим возбудителем инфекции мочевыводящих путей (ИМП) является *Escherichia coli*¹. В связи с этим в отечественных и международных рекомендациях определены тактические и стратегические задачи антимикробной терапии цистита. Тактическая задача заключается в выборе антибиотика с наибольшим терапевтическим потенциалом против *E. coli* для обеспечения адекватности терапии пациента с циститом. Рекомендовано использовать нитрофураны, фосфомицина трометамол, цефалоспорины второго-третьего поколения.

Стратегическая задача предполагает ограничение селекции и распространения антибиотикорезистентных штаммов *E. coli* для обеспечения эффективности эмпирической терапии в амбулаторной практике и стационаре. Сложность ее решения заключается в том, что около 20–30% здоровых людей являются носителями *E. coli*, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра, и 2–5% – носителями *E. coli*, продуцирующей карбапенемазы. Между тем кишечная палочка является возбудителем не только цистита, но и перитонита, эндометрита, пиелонефрита, уросепсиса.

Для того чтобы обеспечить эффективное и безопасное лечение цистита, необходим антибиотик с высоким эрадикационным потенциалом против *E. coli* и экологической безопасностью.

В исследовании ДАРМИС оценивали значения минимальной подавляющей концентрации изолятов

E. coli, выделенных у российских пациентов с неосложненными больничными ИМП². Согласно полученным данным, наибольшей активностью против уропатогенов *E. coli* обладают нитрофураны, среди которых наивысшую активность проявляет фуразидин.

Современным фуразидином является препарат Фурамаг, содержащий калиевую соль фуразидина с магния карбонатом основным. Калиевая соль фуразидина существенно лучше всасывается при приеме внутрь, а магния карбонат не дает фуразидину калия превратиться в кислой среде желудка в плохо растворимый фуразидин. В результате биодоступность фуразидина при приеме Фурамага в два раза превышает таковую при приеме обычных таблеток Фурагина³.

Фурамаг характеризуется более высокой биодоступностью, более высокими и стабильными концентрациями в моче, более выраженной бактерицидной активностью в моче, следовательно, имеет более высокий эрадикационный потенциал.

Более высокая биодоступность позволяет препарату создавать низкие остаточные концентрации в кишечнике, оказывать меньшее влияние на кишечную микробиоту, что обуславливает меньший риск селекции резистентной флоры.

Согласно результатам исследований ДАРМИС-2017 и ДАРМИС-2018, резистентность *E. coli* к нитрофурантоину не превышает 0,5–3%².

В антимикробной терапии для возбудителей внебольничных ИМП так называемый эпидемиологический порог отсечения определен на уровне 20%. По данным исследования

RESOURCE, кишечная палочка демонстрирует низкую устойчивость (ниже порога отсечения – 20%) лишь к таким препаратам, как фосфомицин (1%), нитрофурантоин (4%), гентамицин (11%), амоксициллин/клавуланат (12%) и цефиксим (17%)⁴.

Активность антибиотиков против микробов в биопленке имеет важное клиническое значение при хронических и рецидивирующих инфекциях. Установлено, что высокой активностью против микробов в биопленке обладают лишь тетрациклины, нитрофураны (нитрофурантоин, фуразидин), рифампицин, даптомицин и макролиды^{5,6}. У фосфомицина, клиндамицина, фторхинолонов, линезолида, ванкомицина активность против биопленок снижается на 40–60%. Отсутствует активность против микробов в биопленке у бета-лактамов (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), аминогликозидов, ко-тримоксазола, нитроксолина.

Новая концепция рациональной антимикробной терапии заключается в экологической безопасности антибиотика и сдерживании антибиотикорезистентности^{3,7}.

К экологически неблагоприятным последствиям антибиотикотерапии относят нарушение микробиоты кишечника, мочевыводящих путей (МП), кожи, верхних дыхательных путей, развитие суперинфекции, селекцию антибиотикорезистентных штаммов бактерий³. Чем шире спектр антимикробного действия антибиотика, тем больше риск развития микробиологических нарушений и селекции устойчивых микроорганизмов. Поэтому при лечении

² Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 134–146.

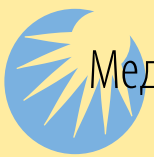
³ Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии. Урология. 2021; 4: 95–105.

⁴ Rafakskiy V., Pushkar D., Yakovlev S., et al. Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. J. Glob. Antimicrob. Res. 2020; 21: 188–194.

⁵ Ушаков Р.В., Царев В.Н., Яковлев С.В. Антимикробная химиотерапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.

⁶ Aslam S. Effect of antibacterials on biofilms. Am. J. Infect. Control. 2008; 36 (10): S175.e9–11.

⁷ Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита. Терапевтический архив. 2022; 94 (8): 1006–1013.



цистита необходимо придерживаться принципа минимальной достаточности: при равной эффективности преимущество отдается антибиотикам более узкого спектра действия с меньшим сопутствующим ущербом.

При лечении инфекций нижних МП при равной клинической эффективности нитрофураны (нитрофурантоин, фуразидин) в наибольшей степени соответствуют этим критериям³. Концепция сопутствующего ущерба антибактериальной терапии при лечении инфекций нижних МП впервые указана в практических рекомендациях 2010 г. и нашла отражение в последующих урологических документах⁸⁻¹⁰. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) также акцентируют внимание врачей на принципе минимальной достаточности при проведении антибактериальной

терапии для снижения риска сопутствующего ущерба¹¹.

В документах ВОЗ 2017 и 2019 гг. приводятся три группы антибиотиков по приоритету выбора: Access (доступная группа), Watch (контролируемая группа) и Reserve (резервные антибиотики)^{11, 12}. Сходные подходы к ранжированию антибиотиков по приоритету выбора в зависимости от минимальной достаточности антимикробной активности, экологической безопасности и отсутствия токсических эффектов приводятся в Евразийских рекомендациях 2016 г.¹⁰

В группу приоритетного выбора Access для лечения инфекций МП эксперты ВОЗ включили нитрофурантоин и фуразидин, тогда как фосфомицина трометамол, цефалоспорины третьего поколения и фторхинолоны отнесены к группе Watch. Рекомендации ВОЗ по ран-

жированию антибиотиков AWaRe подразумевают приоритетность выбора врача препаратов, включенных в группу Access, характеризующихся экологической безопасностью.

Нитрофураны включены в первую линию терапии цистита и группу Access, поскольку отвечают стратегии сдерживания антибиотикорезистентности и обладают:

- достаточным спектром антимикробного действия для лечения цистита и минимальным сопутствующим ущербом;
- оптимальной фармакокинетикой – у Фурамага наиболее надежный эрадикационный потенциал против *E. coli*;
- отсутствием повреждения экологии микробиоты дыхательных, половых путей и кожи – Фурамаг не нарушает микроэкологию кишечника;
- экологической безопасностью.



Профессор, д.м.н.
В.Е. Балан

Лечение цистита с позиции гинеколога

акушерства и гинекологии Веры Ефимовны БАЛАН, нарушение мочеиспускания, хронические рецидивирующие ИМП – это междисциплинарная проблема, касающаяся как урологов, так и гинекологов, гериатров, терапевтов, дерматологов. У женщин «по мере продвижения в возрасте» в связи с развитием эстрогенного дефицита проблема развивается, прогрессирует и осложняется, но она не решается вне компетенции гинекологов из-за развития урогенитальной атрофии.

Урогенитальный тракт характеризуется единым эмбриональным

происхождением структур, сходством строения вагинального эпителия и уротелия, способностью уротелия к синтезу гликогена¹³. В 1948 г. G.N. Paranicolau описал чувствительность уротелия к эстрогенам, в 1957 г. V.H. Youngblood описал реакцию уротелия на введение эстрогенов у женщин в постменопаузе.

Урогенитальный синдром в климактерии представляет собой комплекс вагинальных и мочевых симптомов, развитие которых является осложнением атрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах ниж-

⁸ Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin. Infect. Dis. 2011; 52 (5): e103–120.

⁹ Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F., et al. EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2022. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>.

¹⁰ Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Пре100-Принт, 2016.

¹¹ The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children).

¹² The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327957>.

¹³ Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену. Пер. с англ. М.: Мир, 1983.



Второй международный клуб урологов Scientia Practica

ней трети мочепоолового тракта. Самыми яркими маркерами патологии климактерия являются вегетативные менопаузальные симптомы и различные проявления генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС). Наиболее распространены вазомоторные симптомы, частота которых достигает 50–82%¹⁴. Около 40% женщин могут предъявлять жалобы, связанные с генитоуринарной атрофией.

Частоту ГУМС трудно оценить, поскольку многие женщины воспринимают симптомы как неизбежные признаки старения и не обращаются за помощью к врачу. Атрофические изменения могут развиваться у молодых женщин с преждевременной недостаточностью яичников, после овариэктомии, при раннем климактерии. Установлено, что более 60% женщин, не получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ), отмечают проявления урогенитальной атрофии и снижение качества жизни.

Симптомы вагинальной атрофии представлены сухостью, зудом, диспареунией, рецидивирующими вагинальными выделениями, кровоточивостью слизистой влагалища, сексуальными нарушениями. Мочевые симптомы цистоуретральной атрофии проявляются поллакиурией, ноктурией, дизурией, псевдоциститом, рецидивирующими инфекциями мочепоолового тракта, ургентными (неотложными) позывами к моче-

испусканию и другими видами недержания мочи^{15, 16}.

ГУМС клинически может проявляться и вагинальными, и мочевыми симптомами. В исследованиях Study Angel и Study Eves ГУМС был диагностирован у 20–30% женщин в возрасте 40–45 лет и у 55% женщин в возрасте 55 лет¹⁷.

Дизурические расстройства являются одной из наиболее частых причин обращения женщин за помощью к урологу или гинекологу. Однако, как показали данные исследования с участием 365 женщин, диагноз направления «бактериальный цистит» был подтвержден только в 21% случаев¹⁸.

Атрофические изменения в треугольнике Льево могут стать причиной псевдоцистита, проявляющегося увеличением частоты мочеиспускания, ургентности, дизурии без бактериурии и увеличением частоты возникновения инфекций урогенитального тракта. Более 30 лет назад в шведском исследовании сообщалось, что у двух из трех женщин в возрасте 70 лет были отмечены симптомы, связанные с атрофией, а в голландском исследовании из 2000 женщин 70% жаловались на сухость, болезненность, диспареунию, 36% сообщили о рецидиве инфекции мочевого тракта и недержании мочи¹⁹.

Среди лекарственных средств, предназначенных для проведения менопаузальной гормональной терапии, эстриол, обладающий минимальной абсорбцией, является препаратом выбора²⁰.

В исследовании С.В. Юрениной и Е.Г. Еприкян (2020) было показано наибольшее увеличение интенсивности эстрогеновых рецепторов альфа и бета у пациентов, получавших локальную гормональную терапию, тогда как у пациентов, находившихся на оральной и трансдермальной терапии, уровень экспрессии был значительно меньше. Для постменопаузальных женщин низкодозированные локальные эстрогены предпочтительнее пероральных из-за их безопасности и эффективности при всех симптомах ГУМС.

Абсорбция эстрогена проявляется в наибольшей степени в течение первых дней лечения, когда в эпителии влагалища выражена атрофия, отмечаются истончение и повышенная кровоточивость стенки влагалища. Как только эпителий восстанавливается, абсорбция локального эстрогена уменьшается, что позволяет перейти на поддерживающий режим. Это может предотвратить рецидив урогенитальной атрофии.

Согласно руководству Ассоциации научных медицинских обществ Германии (AWMF 015/062), локальная гормональная терапия имеет высокие уровни доказательности применения при урогенитальной атрофии, недержании мочи, псевдоциститах, гиперактивном мочевом пузыре. В руководствах Международного общества менопаузы (International Menopause Society – IMS), Национального института здравоохранения и передового опыта (The National Institute for

¹⁴ Gass M.L., Bachman G.A., Goldstein S.R., et al. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20 (9): 888–902.

¹⁵ Балан В.Е., Сметник А.С., Анкирская В.П. и др. Урогенитальные расстройства в климактерии. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. М.: Литтера, 2006.

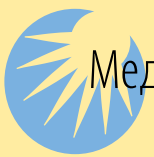
¹⁶ Балан В.Е. Сложные вопросы менопаузальной гормональной терапии. Под ред. В.Е. Балан, Я.З. Зайдиевой, В.А. Петрухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

¹⁷ Nappi R.E., Palacios S., Bruyniks N., et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019; 26 (5): 485–491.

¹⁸ Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение. *Урологические ведомости*. 2021; 11 (3): 195–204.

¹⁹ Van Geelen G.M., van de Weijer P.H., Arnolds H.T. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50–75 years. *Int. Urogynecol. J. Pelvie Floor. Dysfunct.* 2000; 11 (1): 9–14.

²⁰ Ilhan G., Aslan M.M., Cevrioglu A.S., et al. Clinical efficacy of hormonal and nonhormonal agents in the treatment of vulvovaginal atrophy. *J. Menopausal. Med.* 2021; 27 (1): 15–23.



Health and Care Excellence – NICE) Великобритании указано, что причины для ограничения локальной МГТ отсутствуют.

В клинических рекомендациях Минздрава России применение вагинальной терапии эстриолом показано при цистите, недержании мочи, пролапсе половых органов, рецидивирующем (хроническом) цистите у женщин в постменопаузе.

Бесконтрольный прием антибиотиков, негативно влияющий на урогенитальную флору, считается одним из значимых патогенетических

факторов, способствующих рецидивированию инфекции нижних мочевых путей. Антибиотики могут нарушать микробиоту желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей, способствовать формированию антибиотикорезистентности. Поэтому при выборе антибиотика следует отдавать предпочтение препаратам с наименьшим сопутствующим ущербом³.

Таким образом, особого внимания заслуживает препарат Фурамаг в связи с тем, что он не оказывает влияния на полезную микрофлору и не вызывает развития дисбиоза.

«Поэтому препарат Фурамаг широко применяется в гинекологической практике, в частности при посткоитальном цистите, в схемах лечения урогенитальной атрофии», – пояснила профессор В.Е. Балан.

В завершение выступления она констатировала, что проблема рецидивирующих ИМП у женщин в климактерии считается одной из актуальных, сложных и дорогостоящих проблем возрастной медицины, оптимальным решением которой является междисциплинарный подход, объединяющий усилия урологов и гинекологов.



Профессор, д.м.н.
Н.Б. Мигачева

По мнению д.м.н., заведующей кафедрой педиатрии Института профессионального образования Самарского государственного медицинского университета Натальи Бегиевны МИГАЧЕВОЙ, иммунная система – это главная система, которая защищает организм человека от разных патологических процессов. Иммунная система осуществляет в организме контроль над генетическим постоянством внутренней среды (иммунологический контроль). Свойства микроорганизма и состояние макроорганизма являются факторами, определяющими форму и течение инфекционного процесса.

Способность организма противостоять инфекционным патогенам прежде всего обусловлена систем-

Лечение цистита с позиции иммунолога: помочь и не навредить

ным иммунным ответом, который представлен врожденным (неспецифическим) и приобретенным (адаптивным) иммунитетом. Важным механизмом защиты также является локальный (мукозальный) иммунитет.

Именно факторам местного иммунитета принадлежит основная роль в защите от колонизации патогенами²¹. Мукозоассоциированная лимфоидная ткань (МАЛТ) играет роль первого защитного барьера. В мочевом пузыре, урогенитальном тракте она представлена слизистой оболочкой, содержащей иммунокомпетентные клетки, секреторные иммуноглобулины.

Микробиота мочевых путей является одной из важных составляющих МАЛТ, нарушение которой способствует проникновению патогенов. Микроорганизмы приспосабливаются к действию иммунитета, не случайно эволюция инфекционных заболеваний происходит в сторону превращения облигатно-патогенных возбудителей в условно-патогенные. Стратегии выживания патогенов в организме хозяина могут проявляться в виде создания симбиотических взаимоотношений, приобретения факторов патогенности (вирулентности), уклонения

от распознавания иммунной системой («тайное присутствие»), точечного повреждения иммунной системы («саботаж»), использования механизмов иммунитета в своих интересах («эксплуатация»).

Уропатогенная *E. coli* вызывает развитие нестерильного адаптивного ответа в мочевом пузыре, при этом активность цитокинов и клеток воспаления в мочевом пузыре во время урологической инфекции может быть различной и зависит от множества факторов²². Важно, что уропатогенная *E. coli* приводит к длительным изменениям в эпителии мочевого пузыря, нарушая резистентность и увеличивая чувствительность к последующим инфекциям в зависимости от исходов первичной инфекции.

С позиции иммунолога, для того чтобы добиться эрадикации возбудителя при лечении цистита, нужно решить две задачи. Во-первых, повысить эффективность собственных механизмов защиты от инфекционных агентов, во-вторых, снизить агрессивное воздействие на иммунитет лекарственных препаратов, используемых для лечения ИМП. Антибиотики оказывают прямое или опосредованное влияние на иммунитет. Тетрациклины

²¹ Mariano L.L., Ingersoll M.A. The immune response to infection in the bladder. Nat. Rev. Urol. 2020; 17 (8): 439–358.

²² Abraham S.N., Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. Nat. Rev. Urol. 2015; 15 (10): 655–663.



Второй международный клуб урологов Scientia Practica

обладает умеренной цитотоксичностью, подавляет хемотаксис фагоцитов и образование гранулем, продукцию интерлейкина 1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли альфа²³. Бета-лактамы и клиндамицин ингибируют как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Доксидиклин в терапевтических дозах способен умеренно подавлять иммунный ответ. Цефотаксим и амикacin в высоких дозах продемонстрировали иммуносупрессивное действие в отношении клеточного и гуморального ответа. Макролиды преимущественно стимулируют хемотаксис фагоцитов, подавляя при этом продукцию ИЛ-1 и пролиферацию лимфоцитов.

Микробиота играет ключевую роль на всех уровнях защиты организма, начиная с доиммунного и заканчивая воздействием на механизмы специфического (адаптивного) иммунитета. В целом микробиота является главным «тренером» иммунной системы человека.

Здоровая, сбалансированная локальная микробиота выступает в качестве барьера против инфильтрации и колонизации патогенов. Под воздействием антибиотикотерапии изменяются количество и состав локальной микробиоты мочевых путей²⁴, что приводит к изменению ее взаимодействия с местной иммунной системой, в результате чего снижается активирующая и толерогенная нагрузка комменсалов на все уровни защиты МАЛТ слизистых. На уровне эпителия наблюдаются снижение продукции слизи и истончение «пассивного» барьера, уменьшается секреция противомикробных пептидов. Клеточный компонент, напротив, нарастает, что сопровождается мощным выбросом провоспалительных цитокинов. Все

эти изменения ослабляют барьерную функцию слизистой оболочки и создают благоприятные условия для инвазии любых микроорганизмов и развития системных инфекций, в том числе резистентных к антибиотикам.

Установлена важная роль оси «кишечник – мочевой пузырь» в развитии рецидивирующих ИМП. Кишечный микробиом является важнейшим резервуаром генов антимикробной резистентности. «Мы проводим курс лечения антибиотиком цистита и достигаем стерильного образца мочи, но резервуар антимикробной резистентности в кишечнике сохраняется, а значит, сохраняется возможность реинфекции», – уточнила докладчик.

Многие антибиотики негативно влияют на микробиоту, изменяя ее состав²⁴. Семидневный курс терапии клиндамицином почти на два года меняет у человека видовой состав комменсалов рода *Bacteroides*. Пятидневный курс ципрофлоксацина на 30% изменяет микробиоту. Амоксициллин в терапевтических дозах уничтожает *Lactobacillus*. Аналогичные данные по дисбалансу в микробиоте продемонстрированы для ампициллина, стрептомицина, неомицина, ванкомицина, тетрациклина, цефоперазона и их комбинаций.

Фурамаг, в отличие от других противомикробных препаратов, не оказывает влияния на полезную микрофлору и не вызывает развития дисбиоза.

Иммунотропную активность препарата Фурамаг изучали в ряде исследований. Установлено, что Фурамаг способствует повышению титра комплемента и способности лейкоцитов к фагоцитозу, стимуляции лейкопоэза. Выявлено благоприятное влияние Фурамага на гуморальный иммунитет²⁵.

На фоне терапии препаратом Фурамаг отмечено уменьшение количества пациентов с низким содержанием в плазме иммуноглобулина G (IgG) на 23% и увеличение числа пациентов с высоким содержанием IgA в плазме на 30%. В исследование по изучению повышения эффективности терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей вследствие использования иммунотропных свойств препарата Фурамаг были включены 60 детей в возрасте от двух до шести лет, которые были разделены на две группы наблюдения по 30 детей в каждой²⁵. Дети первой группы получали Фурамаг в течение семи дней, дети второй группы – цефиксим в течение семи дней.

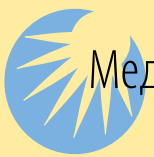
Динамика показателей врожденного и приобретенного иммунитета продемонстрировала иммунотропную активность семидневного применения Фурамага по сравнению с цефиксимом. Результаты сравнительного иммунологического исследования показали высокую эффективность препарата Фурамаг, основанную на комплексном механизме действия – противомикробном и модулирующем реакции врожденного и адаптивного иммунитета. Комплексный механизм действия способствует быстрой локализации и выведению патогенов и обосновывает применение Фурамага как препарата выбора при терапии повторных (рекуррентных) эпизодов урогенитальной инфекционной патологии.

В заключение Н.Б. Мигачева отметила, что с позиции иммунолога именно рациональный выбор антибиотика и его оптимальное использование позволяют улучшить результаты лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей.

²³ Grayson M.L., Cosgrove S.E., Growe S., et al. Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. CRC Press, 2017.

²⁴ Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. Российский медицинский журнал. 2018; 8 (1): 19–27.

²⁵ Овчаренко П.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Иммунотропная активность препарата «Фурамаг» в процессе терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей. Modern pediatrics Ukraine. 2019; 6 (102): 33–40.



Профессор, д.м.н.
Х.С. Ибиев

С определения бактериального цистита начал свое выступление д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии Ростовского государственного медицинского университета Халид Сулейманович ИБИШЕВ. Согласно клиническим рекомендациям «Цистит у женщин» Минздрава России (2019), бактериальный цистит, или неосложненная инфекция нижних мочевых путей, – это инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке. Бактериальный цистит наблюдается у пациентов, чаще у женщин, без каких-либо нарушений оттока мочи из почек или из мочевого пузыря и без структурных изменений в почках или МП.

В этиологии цистита принимают участие грамотрицательные (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* и др.) и грамположительные бактерии (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus saprophyticus*, *S. haemolyticus* и др.)^{26, 27}. При остром

Лечение цистита с позиции уролога: что говорят клинические рекомендации?

неосложненном цистите основным возбудителем является кишечная палочка, на долю которой в России, по данным исследования ДАРМИС-2018, приходится 76,7%².

Несмотря на использование современных методов диагностики, соблюдение стандартов обследования и лечения пациентов с данной патологией в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU) и Российского общества урологов, процент рецидивов заболевания остается высоким.

В отечественных руководствах рекомендуемая продолжительность терапии цистита – один, три, пять, семь дней – зависит от выбранного препарата и отсутствия/наличия факторов риска²⁸. Пациентам с острым неосложненным циститом рекомендуется назначение фосфомицина трометамола 3 г однократно, фуразидина или нитрофурантоина в дозах, соответствующих инструкции к препарату. При непереносимости препаратов первой линии в качестве альтернативы рекомендуется назначение цефиксима 400 мг/сут в течение пяти дней.

Согласно рекомендациям EAU 2020 г., пациентам с неосложненным циститом не рекомендуется назначение антибиотиков группы хинолонов (фторхинолонов) не только из-за высокого уровня резистентности штаммов микроорганизмов, селекции мультирезистентных патогенов, но и из-за

большого числа серьезных нежелательных побочных действий препаратов этой группы.

Нитрофурантоин и фосфомицин демонстрировали наибольшую чувствительность в отношении *E. coli* в многоцентровом исследовании ДАРМИС-2011 – 99,2 и 98,4% соответственно²⁹. Спустя семь лет, по данным исследования ДАРМИС-2018, нитрофурантоин и фосфомицин, в отличие от многих других препаратов, вновь показали высокую чувствительность к штаммам *E. coli* – 98,1 и 97,7% соответственно².

В течение нескольких десятилетий применения резистентность к нитрофуранам не увеличилась. Это обусловлено наличием у нитрофуранов нескольких механизмов действия, снижающих способность бактерий вырабатывать резистентность³⁰.

Область применения нитрофуранов в медицине ограничена исключительно инфекциями МП, что снижает объем их потенциального использования и, соответственно, риска резистентности. Сегодня нитрофураны применяют для лечения урологических инфекций (острые циститы, уретриты, пиелонефриты), с профилактической целью при урологических операциях (в том числе при цистоскопии, катетеризации), в терапии гинекологических инфекций и т.д.

Производные нитрофуранов представляют особый класс соединений, проявляющих мутагенное и цитотоксическое действие

²⁶ Перепанова Т.С. Неосложненная инфекция мочевых путей. Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство для практикующих врачей. 2-е изд. Под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. М.: Литтера, 2012.

²⁷ Nicolle L.E. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. Drugs. 1997; 53: 583–592.

²⁸ Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. 2017. 70 с.

²⁹ Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14 (4): 280–302.

³⁰ Guay D.R. An update on the role nitrofurans in the management of urinary tract infection. Drugs. 2001; 61 (3): 353–364.



Второй международный клуб урологов Scientia Practica

на микроорганизмы³¹. Механизм действия связан с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот. Под влиянием нитрофуранов происходит подавление активности дыхательной цепочки и цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), а также других биохимических процессов микроорганизмов, что приводит к разрушению цитоплазматической мембраны.

Важно, что нитрофураны действуют на все типы повреждения ДНК: повреждение одиночных нуклеотидов и пары нуклеотидов, разрыв цепи ДНК, образование поперечных сшивок между основаниями цепи ДНК. Нитрофураны индуцируют белок, который способствует ошибкам репарации. После воздействия нитрофуранов индукция плейотропных, склонных к ошибкам репарационных функций (система SOS) у бактерий нарушается.

Феномен нитрофуранов заключается в том, что они имеют в микробной клетке не одну, как все другие антибиотики, а несколько мишеней, что наряду с быстрым бактерицидным действием затрудняет формирование устойчивости у микроорганизмов⁷.

Особенностями фармакокинетики нитрофуранов являются быстрая экскреция исключительно с мочой и минимальное проникновение в другие ткани и жидкости организма.

После одной дозы препарата класса нитрофуранов Фурамага 50 мг максимальная концентрация в плазме крови достигается через три часа и сохраняется шесть – восемь часов, в моче обнаруживается через три-четыре часа.

Фурамаг имеет лучшую биодоступность по сравнению с Фурагином³². В отличие от Фурагина Фурамаг обеспечивает терапевтические концентрации в моче в течение 24 часов.

Фурамаг – представитель современных нитрофуранов, преимуществом которого является заключенный в препарате комплекс фурагина растворимого и магния гидрокарбоната в соотношении 1:1. Их сочетание позволяет увеличить биодоступность и снизить частоту побочных эффектов.

Далее профессор Х.С. Ибишев сделал акцент на сложности лечения рецидивирующего цистита. Эта проблема прежде всего связана с тем, что не учитывается весь спектр микроорганизмов этиологической структуры рецидивирующей ИМП, она также обусловлена трудностью выявления и идентификации атипичных патогенных микроорганизмов, сложностями забора материала и культивирования микробов, нарушением защитных механизмов МП, наличием эндогенных очагов инфекции.

За последние 50–60 лет этиологическая структура ИМП практически не изменилась, а заболеваемость не имеет тенденции к снижению. Причины заключаются в использовании устаревших методов культуральной диагностики, парадигмы стерильности мочи, которая на сегодняшний день отвергнута, нарастании множественной лекарственной устойчивости уропатогенов.

Этиология рецидивирующей ИМП в подавляющем большинстве случаев представлена микст-инфекцией. У женщин с рецидивирующим циститом в моче и биоптатах мочевого пузыря могут выявляться не только грамотрицательные и грамположительные аэробные бактерии, но и анаэробы, герпес- и папилломавирусы.

При рецидивирующем цистите имеет место нарушение состава микрофлоры МП. Аггезия микроорганизмов к уроэпителиальным клеткам возможна вследствие раз-

рушения или изменения защитного мукополисахаридного слоя, что обусловлено нарушением кровообращения в стенке МП, повышением содержания рецепторов для бактериальной адгезии на клеточных мембранах, нарушением местного иммунитета.

В качестве возможных факторов реинфекции можно рассматривать транслокационный путь инфицирования мочевых путей из кишечника, микробиоту самой мочи, в которой содержится около 50 видов аэробных и анаэробных микроорганизмов, в том числе кишечная палочка, отсутствие дефиниции дисбиоза мочи и др.

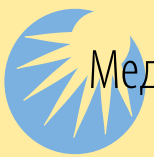
Согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2022), рекомендованными препаратами для антибактериальной терапии цистита являются: фосфомицина трометамол 3 г/сут каждые 10 дней на протяжении трех месяцев; фуразидин 100 мг 3 р/сут – семь дней; фуразидина калиевая соль с магния карбонатом основным (Фурамаг) 100 мг 3 р/сут – семь дней; нитрофурантоин 50–100 мг 3–4 р/сут – семь дней; нифурател 400 мг до и после коитуса (посткоитальный цистит).

Установлено, что Фурамаг в восемь раз менее токсичен, чем нитрофурантоин (Фурадонин). Фурамаг демонстрирует высокую активность в отношении грамотрицательных возбудителей (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella*, *Shigella* spp.) и грамположительных аэробных бактерий (*Streptococcus saprophyticus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*, *Streptococcus* spp.), а также неклостридиальных анаэробов.

«Широкий диапазон микробиологической эффективности делает Фурамаг препаратом выбора для лечения цистита», – подчеркнул профессор Х.С. Ибишев. В ка-

³¹ Bryant D.W., McCalla D.R. Nitrofurantoin induced mutagenesis and error prone repair in *Escherichia coli*. Chem. Biol. Interact. 1980; 31 (2): 151–166.

³² Яковлев С.В., Логвинов Л.А., Ключков И.А. и др. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата «Фурамаг» у пациентов с острым циститом. Инфекции и антимикробная терапия. 2005; 7 (4): 120–126.



честве альтернативных методов лечения бактериального цистита можно использовать эстрогензаместительную терапию у женщин в постменопаузе, иммунотерапию, фитотерапию.

Фурамаг применяется в схемах лечения циститов вирусно-бактериальной этиологии.

Одним из основных факторов риска вирусных циститов считается дисфункция иммунной системы – первичный и вторичный иммунодефицит.

По мнению профессора Х.С. Ибишева, самым достоверным методом диагностики рецидивирующего цистита папилломавирусной этиологии является цистоскопия с морфологическим анализом биоптата³³.

При цистоскопии выявляются очаговые или диффузные, слегка возвышающиеся экзофитные и полиповидные образования белесого цвета. При морфологическом исследовании главным отличительным симптомом папилломавирусной инфекции МП является койлоцитарная трансформация клеток уротелия.

Этиотропная терапия вирусного цистита должна влиять на все грани патогенеза, учитывать распространенность вирусного процесса и сочетать несколько противовирусных препаратов. При наличии микст-инфекции, бактериальной и вирусной, используется антибиотикотерапия. Поскольку моча и мочевые пути не стериль-

ны, в общий план лечения должна быть включена антиадгезивная и противовоспалительная терапия. Пациентам с наличием симптомов депрессии показана консультация психотерапевта.

Пациенткам с циститом вирусно-бактериальной этиологии рекомендуется назначать Фурамаг. Препарат Фурамаг характеризуется высокой чувствительностью к штаммам основных патогенов и при этом не усугубляет дисбиотические нарушения микрофлоры МП. Важно, что Фурамаг обладает иммунологической активностью.

В настоящее время препарат Фурамаг включен в основные российские клинические рекомендации по лечению ИМП.

Секция 2. Антибиотикорезистентность – лечим сейчас, смотрим в будущее



Профессор, д.м.н.
Д.М. Ниткин

Проблема антибиотикорезистентности (взгляд уролога): ситуация в Республике Беларусь

В настоящее время основой лечения заболеваний инфекционной этиологии является антибактериальная терапия. ИМП – одна из наиболее частых причин назначения антибактериальных препаратов в клинической практике. Назначение рациональной схемы антибиотикотерапии с оптимальным режимом дозирования и продолжительностью курса приема препарата является залогом успешного лечения пациентов с ИМП. Нерациональное применение антибиотикотерапии приводит к изменениям биологии возбудителей, формированию антибиотикорезистентности, нарушению экологической безопасности антимикробной терапии, а в конечном итоге – к снижению эффективности антибактериальной терапии и увеличению стоимости лечения инфекций. Рациональный выбор антибиотика для лечения ИМП

осуществляется с учетом фармакокинетических, антимикробных характеристик препарата и данных экологической безопасности антибактериальной терапии. Под экологической безопасностью подразумевается воздействие антибактериальной терапии на микробиоту различных органов и систем и на микробиом человека в целом. Как известно, антибиотики могут нарушать микробиоту желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей, способствовать селекции антибиотикорезистентных штаммов. Экологическая безопасность антимикробной терапии является важным компонентом сдерживания антибиотикорезистентности на глобальном и локальном уровнях³⁴.

Согласно современным клиническим рекомендациям по лечению ИМП, при выборе антимикробной терапии следует учитывать спектр

³³ Ибишев Х.С., Красоткин Д.В., Лаптев Т.О. и др. Эндоскопические и морфологические признаки хронического рецидивирующего папилломавирусного цистита. Урология. 2021; (4): 45–49.

³⁴ Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии. Урология. 2021; 4: 97–105.



Второй международный клуб урологов Scientia Practica

и характеристики восприимчивости уropатогенов, клиническую картину инфекционного процесса, эффективность применения в клинических исследованиях, фармакодинамику и фармакокинетику антимикробного препарата, особенности урологической инфекции (образование биопленки). В последнее время все большее внимание уделяется вопросам локального изучения спектра и чувствительности к антибиотикотерапии уropатогенов, выявляемых у пациентов с ИМП.

Как отметил докладчик, в настоящее время накоплены данные о состоянии антибиотикорезистентности и распространенности возбудителей ИМП в РФ и Республике Беларусь. Так, в многоцентровом исследовании ДАРМИС, которое включало два этапа (2011 и 2018 гг.), проанализировали активность антимикробных препаратов в отношении клинических изолятов, выделенных от пациентов с ИМП. Установлено, что наиболее часто встречающимся возбудителем ИМП являлась *E. coli*. При этом среди антибактериальных препаратов максимальной активностью в отношении *E. coli* обладали фосфомицин (2011 г. – 98,3%, 2018 г. – 96,7%) и нитрофурантоин (2011 г. – 94,1%, 2018 г. – 99,5%). Выявлен рост устойчивости *E. coli* к левофлоксацину и ципрофлоксацину^{29,35}. Результаты исследований позволили выделить особенности резистентности внебольничной уropатогенной *E. coli*. В более ранних исследованиях отмечался высокий уровень устойчивости

E. coli к ко-тримоксазолу, аминопенициллинам, позже была установлена тенденция к росту устойчивости микроорганизмов к фторхинолонам³⁶. Сегодня отмечается новая тенденция, связанная с ростом удельного веса внебольничных продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия. В некоторых регионах выделение бета-лактамаз расширенного спектра действия вне стационаров достигает 8,3%. Дальнейший рост распространения штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия, может привести к формированию множественной лекарственной устойчивости и увеличению частоты внебольничных ИМП среди населения.

По данным исследований, лидирующим уropатогеном неосложненных циститов и пиелонефрита в 79–87% случаев является *E. coli* (кишечная палочка)³⁷. Другие данные об этиологии амбулаторных неосложненных и осложненных ИМП получены в ходе исследований последних лет. Результаты российского исследования RESOURCE продемонстрировали, что в структуре причин развития бактериального цистита *E. coli* была наиболее распространенной (49,1%), за ней следовали *Klebsiella pneumoniae* (9,5%), *Proteus mirabilis* (2,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (1,7%) и *Enterobacter* spp. (1%)³⁸. Кроме того, в рамках исследования изучена динамика устойчивости грамотрицательных бактерий, вызывающих ИМП, к антибиотикам. Установлено, что за послед-

нее десятилетие сформировалась устойчивость *E. coli* к фторхинолонам и цефалоспорином. Так, на сегодняшний день препараты из группы фторхинолонов, сульфаниламидов цефотаксим – ограничен к применению, амоксициллин – исключен из рекомендаций по лечению острого цистита. Для лечения неосложненного цистита рекомендованы фосфомицин и нитрофураны. По данным исследования, *E. coli* была высокочувствительна к нитрофурантоину (4,5%) и фосфомицину (1,2%).

Таким образом, с учетом разнообразия возбудителей ИМП и профиля их чувствительности к лечению, становится очевидной необходимость применения в клинической практике антибактериальных препаратов с широким спектром действия.

На сегодняшний день в Республике Беларусь в протокол лечения острого неосложненного цистита в качестве препаратов первого выбора входят фосфомицин и препараты группы нитрофуранов.

В ряде исследований были проанализированы клиническая эффективность и эрадикационная активность фосфомицина и нитрофурантоина в лечении неосложненных ИМП. В многоцентровом клиническом исследовании G.E. Stein (1990) сравнивали однократную дозу фосфомицина с семидневным курсом нитрофурантоина для лечения острой неосложненной ИМП³⁹. В отношении клинической эффективности однократный прием фосфомицина был сопоставим с показателями, достигнутыми при семидневном курсе нитрофурантоина. В ходе исследо-

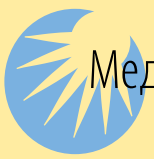
³⁵ Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 134–146.

³⁶ Рафальский В.В., Рохликов И.М., Малеев И.В. Резистентность возбудителей острого цистита в России и ее влияние на выбор антибактериальной терапии. Российский медицинский журнал. 2006; 2: 95.

³⁷ Рафальский В.В., Крюкова Н.О., Корнев Д.С. Резистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей: уроки российских многоцентровых микробиологических исследований. Урология. 2000; 4: 124–130

³⁸ Rafalskiy V., Pushkar D., Yakovlev S., et al. Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2020; 21: 188–194.

³⁹ Stein G.E. Comparison single dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. Clin. Ther. 1999; 21 (11): 1864–1872.



вания была показана выраженная эрадикационная активность нитрофуранов.

В систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных клинических исследований изучали эффективность фосфомицина трометамола в сравнении с антибиотиками-компараторами для лечения острых неосложненных ИМП у женщин. Результаты метаанализа не показали значимой разницы в клинической и микробиологической эффективности при сравнении фосфомицина трометамола с другими антибиотиками⁴⁰. Полученные данные заставляют задуматься о том, что не всегда эрадикационная активность препаратов равна их клинической эффективности. Более того, на эффективность антибиотикотерапии могут влиять такие факторы, как фармакокинетика, фармакодинамика препарата, режим дозирования.

В последних исследованиях проанализирована природная активность антибактериальных препаратов против актуальных возбудителей цистита. Так, по мнению российских авторов, при выборе антибиотикотерапии следует учитывать выраженность природной активности антибактериальных препаратов в отношении не только к *E. coli*, но и других потенциальных возбудителей ИМП⁴¹.

По данным профессора Д.М. Ниткина, в рамках исследования в составе микробного спектра мочи при рецидивирующем бактериальном цистите у женщин выявлялись *E. coli* в 54,8% случаев, *Enterococcus faecalis* – в 30,4%, *Staphylococcus* – в 9,4%, *Streptococcus* – в 3,6%, *P. mirabilis* – в 1,8% случаев⁴². В связи с наличием широкого спектра уропатогенов у пациентов с рецидивирующими ИМП назначение им

эмпирической терапии без определения чувствительности к антибиотикам может быть неоправданным и малоэффективным.

Исходя из вышеизложенного, можно отметить стабильно низкую устойчивость *E. coli* к нитрофуранам и фосфомицина трометамолу, что позволяет включить данные препараты в протоколы лечения неосложненного цистита. В то же время у пациенток с рецидивирующими и осложненными циститами наблюдается высокая частота выявления других патогенных микроорганизмов, в частности грамположительных уропатогенов. Грамположительные уропатогены (*Enterococci*, *Staphylococcus saprophyticus*) проявляют высокую чувствительность только к нитрофуранам и не чувствительны к фосфомицину и пероральным цефалоспорином. Следует отметить, что история клинического применения нитрофуранов начинается с 1940-х гг. Нитрофурантоин в клинической практике используется с 1953 г. Несмотря на многолетний опыт применения в клинической практике, нитрофураны остаются одними из приоритетных препаратов для лечения ИМП. Основными преимуществами этой группы антибактериальных препаратов являются специфический механизм действия, широкий спектр антимикробной активности и сохранение низкого уровня резистентности у микроорганизмов, вызывающих ИМП. Сегодня для лечения ИМП по-прежнему с успехом применяют нитрофурантоин (Фурадонин), фуразидин (Фурагин, Фурамаг). Нитрофурантоин и фуразидин обладают более узким по сравнению с фторхинолонами спектром антибактериальной активности,

что позволяет избежать развития дисбактериоза. Фуразидин представляет собой аналог нитрофурантоина, который имеет более сильный эффект, чем его исходное соединение, на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Механизм действия фуразидина основан на повреждении рибосомальных структур бактерий, что подавляет синтез белка, аэробный энергетический метаболизм, синтез нуклеиновых кислот и клеточной стенки микроорганизма. Фуразидин используется как при острых, так и при хронических ИМП.

Оптимальным препаратом фуразидина является Фурамаг – смесь калиевой соли фуразидина и магния карбоната. Препарат выпускается в капсулах, растворимых в кишечнике. Такая лекарственная форма обеспечивает минимальный риск желудочно-кишечных расстройств, лучшее всасывание, более высокие концентрации в моче и продленное действие препарата. Фурамаг при пероральном введении имеет более высокую биодоступность по сравнению с обычным фуразидином. Более высокая степень биодоступности Фурамага позволяет получить терапевтический эффект в меньших дозах и уменьшить количество побочных эффектов от терапии⁴³.

Далее докладчик акцентировал внимание на проблеме распространения и лечения госпитальной урологической инфекции. По данным исследований, проведенных в клинике урологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, *E. coli* остается лидирующей причиной осложненных (нозокомиальных) ИМП и выявляется в 20,7% случа-

⁴⁰ Cai T., Tamanini I., Tascini C., et al. Fosfomycin trometamol versus comparator antibiotics for the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women: a systematic review and meta-analysis. J. Urol. 2020; 203 (3): 570–578.

⁴¹ Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии. Урология. 2021; 4: 97–105.

⁴² Ниткин Д.М., Вилюха А.И. Дистрептаза в комплексной терапии хронического бактериального простатита. Здоровоохранение (Минск). 2015; 6: 62–66.

⁴³ Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Коршак Т.А. и др. Нитрофураны в фармакотерапии инфекций мочевыводящих путей. Медицинские новости. 2012; 3: 38–41.



Второй международный клуб урологов Scientia Practica

ев. Отмечено увеличение частоты встречаемости в посевах мочи больных осложненными ИМП таких микроорганизмов, как *E. faecalis* (12,8%), *S. haemolyticus* (10,2%), *K. pneumoniae* (9,8%) и др. При этом в большинстве случаев у пациентов были выявлены мультирезистентные штаммы уропатогенов. Кроме того, данные наблюдений свидетельствуют о формировании кумулятивной резистентности микрооргани-

змов к различным антимикробным препаратам. Так, резистентность *E. coli* к пенициллинам превышает 50–70%. Очевидно, что формирование устойчивой антибиотикорезистентности основных возбудителей осложненной ИМП прежде всего обусловлено нерациональным применением антибиотиков.

В заключение профессор Д.М. Ниткин подчеркнул, что нитрофураны и фосфомицина трометамол

являются антибиотиками первой линии в лечении острого неосложненного цистита. При осложненном и рецидивирующем цистите предпочтительнее использовать нитрофураны, которые имеют более высокий эрадикационный потенциал, более активны против грамположительных возбудителей и оказывают минимальное воздействие на микрофлору других органов и систем.

Чувствительность *Escherichia coli*, выделенной от пациентов с инфекцией мочевыводящих путей, к растворимому Фурагину

Продолжил симпозиум врач-уролог клиники «Мерси» (Витебск), член Белорусской ассоциации урологов, Европейской ассоциации урологов, Международной ассоциации фармакологических исследований, доцент кафедры урологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Республика Беларусь), к.м.н. Филипп Викторович ПЛОТНИКОВ сообщением о практическом применении фуразидина в форме капсул, растворимых в кишечнике, в лечении ИМП, вызванной *E. coli*. Он напомнил, что в большинстве случаев входными воротами ИМП является уретра. Далее из уретры восходящим путем инфекция проникает в мочевой пузырь и почки, вызывая воспалительный процесс и различные осложнения.

На сегодняшний день принято классифицировать микроорганизмы в зависимости от их патогенности. К условно-патогенным относят бактерии из группы стрептококков, коринебактерий, коагулазоотрицательных стафилококков. К урогенитальным патогенам относятся кишечная палочка, энтерококки, синегнойная палочка, золотистый стафилококк. Мультирезистентные бактерии представляют собой группу микроорганизмов, устойчивых к нескольким противомикробным

препаратам. К ним можно отнести ванкомицин-резистентные энтерококки, метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), *Pseudomonas spp.*, *E. coli* с бета-лактамазами расширенного спектра действия.

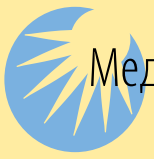
Микроорганизмы населяют разные части организма человека и обладают уникальной способностью быстро приспосабливаться к изменяющимся условиям. Так, уропатогенная *E. coli* может использовать уротелий как инкубатор для своего развития и выходить затем в просвет мочевых путей. В свою очередь, бактерии из рода протей могут менять кислотность окружающей среды, что приводит к выпадению солей и формированию матрикса микробной биопленки. Подобным образом действует фекальный энтерококк, который стимулирует выработку фибрина и использует его в качестве матрикса для создания биопленки. Биопленка является консорциумом микроорганизмов, существующим как единое целое. Наличие биопленок является одним из главных факторов развития антибиотикорезистентности микроорганизмов. По словам докладчика, на базе Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета в течение нескольких



К.м.н. Ф.В. Плотников

микробных сообществ. Для исследования микробных биопленок используют различные способы, например лазерную сканирующую конфокальную микроскопию для окраски бактерий в пределах микробной биопленки и построения 3D-моделей. Современные технологии позволяют визуализировать и подробно изучить структуру микробных биопленок каждого конкретного микроорганизма. Чем опасны бактериальные биопленки? В исследованиях последних лет установлено, что бактерии во внутриклеточных нишах способны создавать хронический резервуар. Бактерии в биопленках делятся без активного роста, преимущественно вследствие изменений в генетических программах. При этом микроорганизмы в составе биопленки приобретают устойчивость к факторам внешнего воздействия⁴⁴. Образование микробных биопленок обуславливает

⁴⁴ Перепанова Т.С. Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок, в урологической практике. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2013; 4: 18–27.



клиническую неэффективность многих антибактериальных препаратов. Чувствительность микроорганизмов в составе биопленок к антибиотикам снижается в 100–1000 раз по сравнению с планктонными формами. Для некоторых антибиотиков концентрация, необходимая для уничтожения бактерий в биопленке, может быть в 1000 раз больше, чем для уничтожения планктонной формы. Доказано, что образование биопленок является основой развития хронического инфекционного воспаления⁴⁵. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам формируется с помощью разнообразных механизмов. Последние данные свидетельствуют, что биопленка – первая линия защиты микроорганизмов. К основным механизмам резистентности можно отнести снижение риска проникновения антибиотиков из-за наличия экзополисахаридного матрикса, образование клеток – персистеров бактерий, которые могут блокировать систему апоптоза и таким образом выживать при повреждении антибактериальными препаратами. Интересным защитным механизмом микроорганизмов являются гены стрессового ответа. Биопленка с помощью сигнальных молекул может передавать информацию из одной части в другую и активировать выработку генов стрессового ответа, которые позволяют снизить чувствительность той или иной популяции к антибактериальным препаратам.

Второй линией защиты биопленок традиционно считаются такие механизмы резистентности, как клеточная стенка, клеточная мембрана, активный транспорт антибиотика из микробной клетки.

Третью линию защиты микроорганизмов составляют внутриклеточные механизмы, такие как изменение мишени действия, возможность передачи генов резистентности с помощью плазмид и умеренных бактериофагов, образование альтернативных форм рибосом, модификация протеинов и др.

На базе Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета группой ученых была изучена частота встречаемости способности микроорганизмов формировать биопленки. По данным исследователей, энтеробактерии, к которым относится типичный возбудитель ИМП *E. coli*, в 100% случаев имеют такую способность⁴⁶. Формирование биопленки происходит не во всех случаях. К настоящему времени недостаточно изучены факторы, которые заставляют тот или иной микроорганизм проявлять свои генетические способности и формировать биопленку.

Далее Ф.В. Плотников представил данные исследования, целью которого было выявить разницу между устойчивостью к антибиотикам планктонной и биопленочных форм *E. coli*, вызывающих ИМП. Был представлен анализ 38 клинических изолятов *E. coli*, выделенных у пациентов с неосложненной ИМП, и 34 клинических изолятов *E. coli*, выделенных у больных с осложненной ИМП⁴⁷. Штаммы были протестированы на чувствительность к растворимому Фурагину. По данным исследования, чувствительность *E. coli*, выделенной от пациентов с неосложненной ИМП (планктонные формы), к растворимому Фурагину

составила 100%. При биопленочной форме инфекции резистентность к антибактериальному препарату наблюдалась в 13% случаев.

Интересные данные были получены при исследовании *E. coli*, выделенной от пациентов с осложненной ИМП. Чувствительность к растворимому Фурагину *E. coli* как планктонных форм, так и в составе биопленки составила 100%. Важно, что на фоне применения Фурамага у микроорганизмов в составе биопленки при осложненной ИМП не развивалась резистентность.

В настоящее время известны различные механизмы, оказывающие влияние на эффективность нитрофуранов в отношении биопленок. Так, нитрофураны повышают продукцию оксида азота в бактериальных клетках, конкурируя с внутриклеточными субстратами за бактериальные нитроредуктазы. Вследствие этого нарушается межклеточное взаимодействие между клетками в составе биопленки, что приводит к ее разрушению или неустойчивости. Нитрофураны подавляют как внутриклеточную, так и экстраклеточную сигнализацию, способствуя разрушению биопленки⁴⁸. Таким образом, в исследовании выявлены умеренные различия в отношении устойчивости к растворимой форме Фурагина между планктонной и биопленочными формами *E. coli*, вызывающими осложненные и неосложненные ИМП. Результаты показывают, что растворимый Фурагин может успешно использоваться как в комплексной терапии цистита, так и для лечения и профилактики осложненных ИМП, при которых высока вероятность образования биопленок.

⁴⁵ Martins K.B., Ferreira A.M., Pereira V.C., et al. In vitro effects of antimicrobial agents on planktonic and biofilm forms of staphylococcus saprophyticus isolated from patients with urinary tract infections. Front. Microbiol. 2019; 10: 40.

⁴⁶ Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядько А.М. и др. Зависимость биопленкообразования микроорганизмов от особенностей инфекционного процесса. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2021; 20 (2): 26–54.

⁴⁷ Plotnikov P., Strazdins V., Okulich V., et al. Antibiotic resistance of planktonic and biofilm forms of *E. coli* to soluble nitrofurans. Int. J. Nephrol. Ther. 2020; 5 (1): 006–009.

⁴⁸ Koo H., Allan R.N., Howlin R.P., et al. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. Nat. Rev. Microbiol. 2017; 15 (12): 740–755.



Второй международный клуб урологов Scientia Practica

Стратегия контроля антибиотикорезистентности в Узбекистане: проблемы и перспективы

Как отметила в начале своего выступления заведующая кафедрой общей практики/семейной медицины факультета последипломного образования Самаркандского государственного медицинского университета (Республика Узбекистан), к.м.н., доцент Шоира Акбаровна ХУСИНОВА, в настоящее время во всем мире наблюдается глобальный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2050 г. рост устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам будет приводить к смерти до 10 млн человек ежегодно, а ущерб для мировой экономики будет сопоставим с последствиями глобального финансового кризиса. Предполагаемое снижение валового внутреннего продукта составит 2–3,5%.

В 2015 г. эксперты ВОЗ разработали глобальный план действий по решению проблемы антибиотикорезистентности микроорганизмов. Поставлены следующие стратегические задачи:

- повысить осведомленность и улучшить понимание вопросов устойчивости к противомикробным препаратам;
- накапливать знания и фактологическую базу благодаря научным исследованиям и эпиднадзору;
- сократить число случаев инфицирования;
- оптимизировать использование противомикробных препаратов;
- обеспечить планомерные инвестиции на борьбу с устойчивостью микроорганизмов к противомикробным препаратам.

В Республике Узбекистан для улучшения качества жизни и здоровья граждан были предприняты меры

по сдерживанию и профилактике формирования противомикробной резистентности. В 2013 г. при Кабинете министров Республики Узбекистан был создан комитет по координации и развитию. В 2017 г. в Ташкенте при Научно-исследовательском институте эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан открыт Центр по изучению антимикробной резистентности (ЦАМР), а в 2020 г. получен сертификат аккредитации.

При поддержке специалистов ВОЗ и Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) на базе ЦАМР реализуются проекты, целями которых в первую очередь являются получение научно обоснованных данных о распространенности и статусе проблемы антибиотикорезистентности, а также внедрение эффективных стратегий по контролю и профилактике устойчивости к антимикробным препаратам в Республике Узбекистан.

В настоящее время в стране реализуется дозорный эпидемиологический надзор за устойчивостью к противомикробным препаратам. Экспертами ВОЗ разработана программа эпиднадзора за резистентностью к антимикробным препаратам в странах Центральной Азии и Восточной Европы – CAESAR. Создана сеть национальных систем мониторинга устойчивости возбудителей инфекций к антибиотикам во всех странах-участниках. В рамках программы в Республике Узбекистан проведены исследования устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам. Выявлена устойчивость *E. coli* к фторхинолонам, цефалоспорином третьего поколения и аминогликозидам. В свою оче-



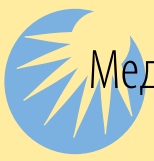
К.м.н. Ш.А. Хусинова

редь, штаммы *K. pneumoniae* продемонстрировали устойчивость к бета-лактамам антибиотикам, амоксициллину клавуланату, цефалоспорином третьего-четвертого поколения. Отмечена низкая чувствительность штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. к фторхинолонам и аминогликозидам. Установлено, что среди исследуемых штаммов микроорганизмов наиболее выраженная чувствительность к широкому спектру антибактериальных препаратов выявлена у *S. aureus*.

Докладчик подчеркнула, что Республика Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности населения *Helicobacter pylori*. В рамках исследования получены данные, что степень резистентности *H. pylori* к лечению составляет 13,3%. Эффективность семидневной тройной терапии составляет в среднем по стране 65%, что свидетельствует о нецелесообразности ее использования. По мнению авторов исследования, удлинение сроков эрадикационной терапии до 14 дней и добавление к ней препаратов висмута позволяют повысить эффективность лечения до 95%⁴⁹.

В ряде исследований представлены данные об увеличении частоты выявления ESKAPE-патогенов, которые чаще всего демонстрируют устойчивость к антибиотикам. Так, за последние годы распростране-

⁴⁹ Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З. и др. Распространенность и молекулярно-генетические характеристики *Helicobacter pylori* в Узбекистане. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (28): 48–51.



ние ESKAPE-патогенов в больницах Республики Узбекистан возросло на 68,4%. При этом с каждым годом количество антибиотикорезистентных штаммов увеличивается.

К так называемым проблемным микроорганизмам относят энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия, энтеробактерии, продуцирующие карбапенемазы, *Acinetobacter* spp., устойчивые к карбапенемам, *S. aureus*, устойчивые к бета-лактамам антибиотикам, *Candida* spp., устойчивые к флуконазолу, и др.

На современном этапе важной проблемой является высокий уровень потребления антибиотиков среди населения многих стран, в том числе Республики Узбекистан. В ряде исследований обнаружено, что чем больше антибиотиков потребляют в том или ином регионе, тем выше уровень устойчивости к ним основных патогенов инфекционных заболеваний. Поэтому мониторинг потребления антибиотиков дает ценную информацию для прогнозирования уровня резистентности и разработки мероприятий по сдерживанию ее распространения⁵⁰.

Очевидно, что использование антибиотиков – ключевой фактор роста антибиотикорезистентности. Существует корреляция между приемом антибиотиков и уровнем устойчивости микроорганизмов. В Республике Узбекистан антибактериальные препараты широко применяются и могут свободно приобретаться в аптечной сети без рецепта, несмотря на наличие законов, запрещающих их продажу без назначения врача. В медицинской практике Республики Узбекистан наблюдается высокая частота применения антибиотиков – до 57%,

при этом назначение двух и более антибиотиков выявляется в 23% случаев⁵¹.

Ш.А. Хусинова представила результаты исследования, целью которого была оценка отношения населения к применению антибактериальной терапии. В результате проведенного опроса было выявлено, что респонденты готовы принимать антибиотик для лечения насморка и при болях в горле в 31,2% случаев. Более того, большинство опрошенных лиц ответили, что ожидают от врача рекомендаций по использованию антибиотиков и готовы приобрести их самостоятельно для лечения насморка и боли в горле в 43,7% случаев. При кашле и повышенной температуре тела хотели бы принимать антибиотики более 50% опрошенных. При этом 55% респондентов ожидают, что их назначит врач. По данным опроса, антибиотики используются населением для борьбы с инфекциями, вызванными вирусами, в 31,2% случаев, бактериями – в 56,2% случаев. Однако 50% опрошенных респондентов знают, что устойчивость к антибиотикам представляет собой проблему во всем мире.

Кроме того, получены данные, что 33,4% опрошенных респондентов хотя бы один раз принимали антибиотики в прошлом году. Два раза в прошлом году получали антибиотикотерапию 50% респондентов, три и пять раз – 8,3%. Только 65,5% из них обращались к врачу перед тем, как начать прием антибиотиков.

Опрос фармацевтических работников о реализации антибактериальных препаратов через аптечную сеть продемонстрировал, что ежедневно покупают антибиотики по рецепту 5–20 человек, без рецепта – 10–40 человек. При этом

фармацевтические работники рекомендуют приобрести антибактериальные препараты тем покупателям, у которых нет рецепта от врача, 2–20 раз в день. По мнению фармацевтов, в 100% случаев количество продаваемых антибиотиков зависит от времени года. Как правило, антибиотики покупают больше зимой. Наиболее распространенными наименованиями антибиотиков, продаваемых в аптеке, являются цефазолин, цефтриаксон, ципрофлоксацин и азитромицин. По данным опроса, покупка антибиотика в аптеке без рецепта возможна в 100% случаев. На основании проведенных исследований можно сделать выводы о чрезмерном употреблении антибактериальных препаратов населением и необходимости внедрения мер по контролю за использованием антибиотиков.

Совместно с ВОЗ проведено исследование, в котором оценивали потребление антимикробных препаратов в Республике Узбекистан⁵². Оценка суммарного потребления антибактериальных препаратов по способу введения показала увеличение количества применяемых таблетированных форм антимикробных препаратов. Среди групп антибактериальных препаратов предпочтение отдается бета-лактамам и цефалоспорином.

В завершение доклада Ш.А. Хусинова отметила значимость проведения мероприятий по улучшению информированности и знаний населения об устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам. Она особо подчеркнула, что ключевая роль в сдерживании антимикробной резистентности отводится соблюдению принципов рационального использования антимикробных препаратов. 🌐

⁵⁰ Мостовой Ю.М., Демчук А.В. Фармакоэпидемиологический анализ применения антибиотиков для лечения негоспитальной пневмонии. Украинский пульмонологический журнал. 2008; 3: 63–66.

⁵¹ Ташханова Д.Я., Нурматова Н.Ф. Анализ распространения антибиотикоустойчивых бвтерий в Республике Узбекистан. Материалы конгресса «Здоровые дети – будущее страны». 2017; 316–317.

⁵² Ибрагимов Н., Хасанова Н.Д., Махмудова И.Н. Методическая основа изучения состояния потребления антибиотиков в Республике Узбекистан. <https://uzpharmagency.uz/ru/news/metodicheskaja-osnova-izuchenija-sostojanii-potreblenija-antibiotikah-v-respublike-uzbekistan>.



ФУРАМАГ®

ФУРАЗИДИН

**Побеждая резистентность,
лечит цистит^{1,2}**



**ХРОНИЗАЦИЯ
РЕЦИДИВЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ**

ВПЕРЕД В БУДУЩЕЕ «ЭКОЛОГИЧНОЙ» ТЕРАПИИ ЦИСТИТА



**Противомикробный препарат первого
уровня экологичности, включенный
в первую линию терапии цистита³⁻⁵**

1. ИМП Фурамаг® 50 мг от 09.06.2022.

2. Палагин И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 134–146.

3. Перепанова Т.С. и соавт. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. 2022

4. Классификация ВОЗ AWARE: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification> (дата доступа 26.09.2022).

5. Яковлев, М.П. Суворова. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии // Урология. – 2021. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.4.97-105>.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

RUFUR1750 23.11.2022

**Присоединяйтесь
к Академии уролога**



**Инструкция
по применению**



СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com