



# Инфекции в урологии. Современная парадигма лечения



В рамках конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2014» значительное внимание было уделено вопросам лечения инфекционных урологических заболеваний. В условиях роста антибактериальной резистентности и отсутствия новых антибиотиков важную роль играет оптимальная и адекватная терапия. На симпозиуме, прошедшем при поддержке компании «Астеллас», обсуждались принципы проведения рациональной антимикробной терапии и возможности альтернативного лечения инфекций мочевых путей.



Профессор  
М. Бассетти

## Вопросы резистентности в странах Восточной и Западной Европы

Профессор **Маттео БАССЕТТИ** (Удине, Италия) напомнил, что с появлением пенициллина в начале прошлого века выживаемость пациентов с системной бактериальной инфекцией выросла с 10 до 90%. Позже были разработаны другие антибиотики, и казалось, что инфекционные заболевания больше не представляют серьезной угрозы. Однако начиная с 1970-х гг. мир столкнулся

с новой проблемой – резистентностью микроорганизмов к антибактериальным препаратам. И сейчас, по мнению профессора М. Бассетти, мы «близки к концу эры эффективных антибиотиков». Прежде всего, главной причиной сложившейся ситуации стало чрезмерное и неправильное применение антибиотиков, и не только в здравоохранении, но и в животноводстве и сельском хозяйстве. Широкая доступность



## Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

антибактериальных препаратов обернулась их бесконтрольным использованием. На розничную продажу антибиотиков приходится более 70%. В 2008 г. во всех проверенных аптеках Афин (Греция) можно было купить амоксициллин/клавулановую кислоту без рецепта. В 53% аптек продавали ципрофлоксацин без рецепта вопреки дополнительным ограничениям на назначение фторхинолонов<sup>1</sup>. Аналогичная ситуация, по словам профессора М. Бассетти, наблюдается во многих странах Евросоюза. Между тем пациенты, приобретая антибиотики, преимущественно используют их для лечения незначительных инфекций, имеющих высокую вероятность спонтанного излечения. В результате нерациональное применение антибиотиков способствует селекции резистентных штаммов микроорганизмов, таких как золотистый стафилококк, кишечная палочка, клебсиелла, синегнойная палочка, микобактерии туберкулеза и т.д. Кроме того, в последние годы фармацевтические фирмы вкладывают все меньше средств в разработку новых антибактериальных препаратов, поскольку гораздо прибыльнее разрабатывать, например, новые средства для лечения онкологических заболеваний. По этой причине за последние три года были зарегистрированы только два новых препарата (для сравнения – в 1980-е гг. каждые три месяца появлялся новый антибиотик). Проблема резистентности микробов усугубляется все большим распространением бактерий, способных расщеплять бета-лактамы и карбапенемы путем продук-

ции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Устойчивые к бета-лактамам антибиотикам штаммы кишечной палочки и клебсиеллы – наиболее частых возбудителей инфекций мочевых путей (ИМП) – выявляются во всем мире. Так, уровень БЛРС-продуцирующих микроорганизмов *Escherichia coli* в Латинской Америке достигает 21,6%, Азиатско-Тихоокеанском регионе – 34,9%, Европе – 8,1%. На долю штаммов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих БЛРС, в Латинской Америке приходится 41,6%, в Африке и на Среднем Востоке – 37,6%, а в Европе – 16,3%<sup>2</sup>.

Что касается распространенности БЛРС в российских клиниках, то почти половина всех штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* являются продуцентами БЛРС. В России прослеживается отчетливая тенденция к росту резистентности штаммов кишечной палочки к противомикробным средствам. На сегодняшний день *Escherichia coli*, устойчивая к бета-лактамам антибиотикам, выявляется в 13,9% случаев осложненных ИМП и в 2,3% случаев неосложненных ИМП.

Еще одной проблемой последних лет стало появление карбапенем-устойчивых бактерий. Рост резистентности к бета-лактамам заставляет все чаще применять карбапенемы, что, в свою очередь, способствует селекции карбапенем-резистентных штаммов микроорганизмов. Все больше грамотрицательных бактерий продуцируют карбапенемазы, которые вызывают инфекции, трудно поддающиеся терапии.

В 2008 г. в Индии у изолята *Klebsiella pneumoniae* впервые

В России прослеживается тенденция к росту резистентности штаммов кишечной палочки к противомикробным средствам. На сегодняшний день *Escherichia coli*, устойчивая к бета-лактамам антибиотикам, выявляется в 13,9% случаев осложненных ИМП и в 2,3% случаев неосложненных ИМП.

была обнаружена металло-бета-лактамаза, кодируемая плазмидным геном (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1, NDM-1). В 2010 г. появились публикации, подтверждающие выделение штаммов с NDM-1 не только в Индии, но и в Пакистане и Великобритании<sup>3</sup>. Супербактерии NDM-1 представляют серьезную эпидемиологическую угрозу, поскольку демонстрируют практически нулевую чувствительность ко всем имеющимся в практике антибиотикам, за исключением колистина.

Таким образом, нерациональная антибактериальная терапия способствует селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Именно поэтому профессор М. Бассетти считает необходимым радикально пересмотреть отношение к назначению антибиотиков, ограничить их безрецептурную продажу, не допускать их использования при вирусных инфекциях, таких как грипп и ОРВИ, при неосложненном отите, бронхите и т.д. Бета-лактамы и особенно фторхинолоны – препараты, способствующие росту резистентности микро-

<sup>1</sup> Plachouras D., Kavatha D., Antoniadou A. et al. Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain // Euro Surveill. 2010. Vol. 15. № 7. ID 19488.

<sup>2</sup> Hawser S.P., Bouchillon S.K., Hoban D.J. et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study // Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 34. № 6. P. 585-588.

<sup>3</sup> Struelens M.J., Monnet D.L., Magiorakos A.P. et al. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe // Euro Surveill. 2010. Vol. 15. № 46. ID 19716.



## VIII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2014»

организмов, – следует рассматривать как средства резерва и не использовать их, например, для лечения острого неосложненного цистита. К сожалению, меры инфекционного контроля полезны в качестве сдерживающих резистентность, но практически не способны уменьшить показатели

множественной лекарственной устойчивости внутрибольничных возбудителей.

В заключение М. Бассетти отметил, что Американское общество специалистов по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA) выступило с двумя инициативами.

Первая заключается в разработке к 2020 г. десяти новых эффективных и безопасных антибиотиков, а вторая – в использовании альтернативных профилактических мер с целью сокращения частоты применения антибиотиков, особенно это касается рецидивов ИМП.



Профессор  
Л.А. Синякова

**П**ервостепенной задачей для врачей, занимающихся лечением рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей (в первую очередь цистита), является правильная постановка диагноза. Так, по мнению профессора Любови Александровны СИНЯКОВОЙ (д.м.н., кафедра урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования), прежде всего следует исключить те заболевания, которые имеют аналогичную клиническую картину, включая инфекции, передаваемые половым путем, заболевания вирусной этиологии. Отчасти это касается и больных с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП).

После установления диагноза необходимо подобрать терапию, которая была бы патогенетически обоснованной и этиологически целесообразной. Необходимо учитывать, что основной струк-

### Современные подходы к лечению инфекций нижних мочевыводящих путей

турой, защищающей эпителиальные клетки мочевого пузыря от патогенного воздействия мочи и предотвращающей адгезию микроорганизмов, является интактный гликозаминогликановый слой. Именно деструкция гликозаминогликанового слоя является одним из основных факторов рецидива ИМП. Таким образом, одной из главных задач лечения пациенток с хроническим циститом становится восстановление гликозаминогликанового слоя, в частности, с помощью введения в мочевой пузырь препаратов гиалуроновой кислоты или гепарина.

Другая задача заключается в устранении причин и факторов риска рецидивирующего цистита (таких как пролапс тазовых органов, эктопия наружного отверстия уретры, гипоэстрогемия) и подбор адекватной антибактериальной терапии. Причем эмпирическое назначение антибиотиков возможно только на начальном этапе лечения острого заболевания, в дальнейшем следует опираться на результаты бактериологического исследования мочи, а также учитывать предшествующее применение антибактериальных препаратов и аллергологический анамнез.

Следует отметить, что частое и бесконтрольное применение антибиотиков (особенно фторхинолонов) способствует росту резистентности возбудителей,

в первую очередь кишечной палочки, к этим препаратам. Профессор Л.А. Синякова предложила три метода, направленных на снижение резистентности: ограничение бесконтрольного применения (работа с пациентами) и безрецептурного отпуска антибактериальных средств (работа с провизорами), а также соблюдение стандартов лечения – применение антибиотиков по показаниям, с учетом данных локальной резистентности (работа с врачами).

В настоящее время основную роль в этиологии инфекций нижних мочевых путей продолжает играть кишечная палочка. Проникая в клетку, микроб начинает размножаться, в результате чего формируется бактериальное сообщество, так называемая биопленка (англ. biofilm). Когда количество возбудителей становится критическим, клетка разрывается и возбудитель, оказываясь во внеклеточном пространстве, заражает очередные клетки, в результате чего происходит рецидив инфекции. Причем микробы, выходящие в виде филаментов (нитей), не чувствительны к антибактериальным препаратам. Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology – EAU) рекомендует четыре подхода к антибактериальной терапии неосложненных ИМП<sup>4</sup>. Во-первых, продолжительный профилактический прием низких

<sup>4</sup> Dwyer P.L., O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 14. № 5. P. 537–543.





## Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

доз антибактериальных препаратов (фторхинолонов, нитрофурантоина, ко-тримоксазола, цефалексина). Однако длительный прием антимикробных препаратов в субингибирующих дозах способствует селекции резистентных штаммов микроорганизмов, стимулирует образование биопленок. У пациенток также повышается риск дисбактериоза и дисбиоза влагалища. Однако самый главный недостаток указанного метода заключается в том, что примерно через 3–4 месяца после отмены препарата возникает рецидив инфекции.

Во-вторых, прием антибактериальных препаратов после полового акта у пациенток с посткоитальным циститом. При таком режиме профилактики снижаются доза препарата, число нежелательных реакций, уменьшается селекция резистентных штаммов. Эта рекомендация имеет высокую доказательную базу, поэтому с успехом применяется во всем мире (уровень доказательности Ia, степень рекомендации А).

В-третьих, самостоятельный прием пациентками с редкими эпизодами цистита того или иного антибиотика при невозможности своевременного обращения к врачу. При этом для подтверждения элиминации возбудителя желательнее провести бактериологическое исследование через 1–2 недели после приема препарата. Однако эффективность данного метода дискутируется. Если пациентка не имеет возможности обратиться к врачу, а занимается самолечением, вероятность того, что она обратится затем в лабораторию для контрольного анализа мочи после окончания лечения, крайне мала. Таким образом, самолече-

ние приведет только к исчезновению симптомов, а возбудитель останется и вновь вызовет обострение.

И последняя рекомендация – это периуретральное или интравагинальное применение эстрогенсодержащих препаратов у женщин в постменопаузе. Использование эстрогенов местного действия способствует снижению кислотности среды влагалища и росту численности лактобактерий, в результате чего количество рецидивов инфекций у пациенток старшей возрастной группы значительно снижается (с 23,7 до 6%). Уменьшается также частота симптомов нарушений чувствительности мочевого пузыря (учащенное мочеиспускание, императивные позывы на мочеиспускание, никтурия) с 47,4 до 9,4%. Улучшаются результаты операций по поводу опущения тазовых органов и операций с применением свободной синтетической петли (tension free vaginal tape – TVT)<sup>5, 6</sup>. Применение местных препаратов, содержащих эстрогены, оправдано также у молодых женщин, принимающих контрацептивы.

При обращении пациентки к врачу в момент обострения заболевания основная задача специалиста – сделать выбор в пользу антибактериальной терапии или же альтернативных методов лечения. При назначении антибиотиков курс лечения должен быть адекватным (до 7–10 суток в зависимости от препарата):

- фосфомицина трометамол 3 г одна доза каждые 10 дней в течение 3 месяцев;
- фуразидина калиевая соль в сочетании с магнием карбонатом основным 100 мг 2 р/сут в течение 7 дней;

- норфлоксацин 400 мг 2 р/сут в течение 5 дней;
- левофлоксацин 500 мг 1 р/сут в течение 5 дней;
- ципрофлоксацин 500 мг 2 р/сут в течение 5 дней;
- цефиксим 400 мг 1 р/сут в течение 7 дней.

Следует отдавать предпочтение препаратам с бактерицидным действием, учитывая, безусловно, чувствительность к ним выделенного возбудителя. По данным российских исследователей, наиболее высокая чувствительность кишечной палочки в России отмечается к таким препаратам, как фосфомицина трометамол, калиевая соль фуразидина и цефалоспорины 3-го поколения<sup>7</sup>. Фосфомицина трометамол подавляет адгезивные свойства грамположительных и грамотрицательных бактерий, причем действует не только на планктонные формы бактерий, но и проникает внутрь биопленки, разрушая ее. Высокая чувствительность к калиевой соли фуразидина микробов, вызывающих ИМП, доказана. Кроме того, калиевая соль фуразидина характеризуется высоким профилем безопасности и не нарушает нормальную микрофлору кишечника, а ее высокие концентрации в лимфе препятствуют лимфогенному пути распространения инфекции.

Что касается цефалоспоринов 3-го поколения (цефиксим), то следует отметить их высокую природную активность в отношении основных возбудителей ИМП и низкий уровень устойчивости уропатогенов во всем мире. В отечественном многоцентровом сравнительном исследовании была дана клиническая и микробиологическая оценка эффективности и безопасности

Урология

<sup>5</sup> Cardozo L., Lose G., McClish D. et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2001. Vol. 12. № 1. P. 15–20.

<sup>6</sup> Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estril in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. № 11. P. 753–756.

<sup>7</sup> Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2014.

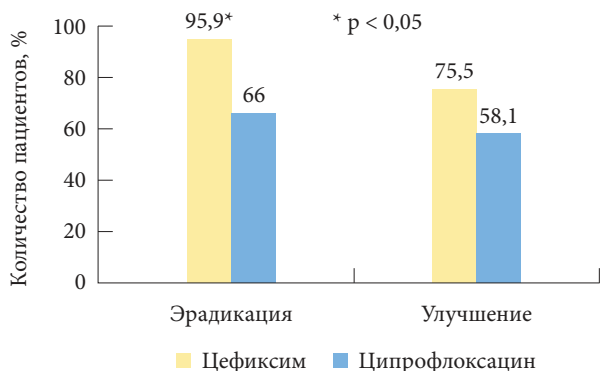


Рисунок. Сравнительная эффективность цефиксима ( $n = 49$ ) и ципрофлоксацина ( $n = 53$ ) у пациенток с циститом (окончательный статистический анализ) в отношении эрадикации возбудителя и клинического улучшения

цефиксима у пациенток с циститом<sup>8</sup>. Были выявлены достоверные преимущества цефиксима по параметрам бактериологической и клинической эффективности (рисунок) по сравнению с ципрофлоксацином. Так, эрадикацию возбудителя и стойкий бактериологический ответ отмечали в большей степени у пациенток, принимающих цефиксим. Цефалоспорины 3-го поколения также характеризуются удобством применения (1 раз в день), а следовательно, высокой приверженностью больных к лече-

нию. Несомненным преимуществом является тот факт, что эти препараты могут использоваться у беременных начиная со второго триместра. Кроме того, цефалоспорины накапливаются в высокой концентрации не только в моче, но и в паренхиме почек, следовательно, их применение у больных с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей является профилактикой развития пиелонефрита.

В лечении рецидива инфекций нижних мочевых путей могут также применяться фторхинолоны, однако следует помнить, что резистентность *Escherichia coli* к ним приближается к критическим цифрам – 8,4% для левофлоксацина и 9,5% для ципрофлоксацина. Для лечения рецидивирующих циститов не рекомендованы производные пипемидиновой, налидиксовой и оксалиновой кислот из-за их низкой микробиологической активности и индукции резистентности ко всей группе фторхинолонов.

Необходимо также рассматривать альтернативные антибиотикотерапии стратегии лечения рецидивирующих ИМП. Например, не так давно были

получены сравнимые результаты применения ципрофлоксацина и нестероидного противовоспалительного препарата ибупрофена при обострении ИМП. Оказалось, что клиническая эффективность препаратов на 4-е и 7-е сутки была одинаковой<sup>9</sup>.

В заключение профессор Л.А. Синякова еще раз напомнила, что 90% возбудителей инфекций в организме человека находятся в виде биопленок. В этой связи эффективность лечения во многом зависит от возможности препарата воздействовать на микробы в составе биопленок. Кроме того, антибиотик для лечения рецидивирующих ИМП должен отвечать следующим требованиям:

- выводиться почками в неизменном виде, создавать высокую концентрацию в моче;
- обладать бактерицидным действием;
- обладать высокой активностью по отношению к кишечной палочке;
- быть безопасным, в том числе в случае применения у беременных, и удобным в использовании (прием 1–2 раза в день);
- иметь надежного производителя.



Профессор  
Т.С. Перепанова

### Профилактика инфекций нижних мочевыводящих путей. Возможна ли она?

Что касается причин рецидивирующего цистита, то одной из основных профессор Тамара Сергеевна ПЕРЕПАНОВА (д.м.н., заведующая отделом инфекционно-воспалительных заболеваний с группами клинической фармакологии и эфферентных методов лечения НИИ урологии) назвала несостоятельность врожденного иммунитета слизистых. Конечно, огромную

роль играет сам возбудитель (чаще всего *Escherichia coli*), его вирулентность, патогенность и резистентность. Важное значение также имеет локализация очагов персистенции уропатогенного микроорганизма, будь то кишечник, влагалище или бактериальные сообщества в эпителии мочевого пузыря.

Классическая схема восходящего цистита такова: *Escherichia coli* вы-

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Bleidorn J., Gágyor I., Kochen M.M. et al. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? Results of a randomized controlled pilot trial // BMC Med. 2010. Vol. 8. P. 30.



## Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

ходит из кишечного резервуара, колонизирует влагалище и периретру, восходит по мочеиспускательному каналу. Оказавшись в мочевом пузыре, кишечная палочка вызывает воспалительную реакцию. 98% штаммов, выделяемых из мочи больных циститом, обнаруживаются и в кале, что указывает на высокую распространенность данного пути развития заболевания.

Факторы, предрасполагающие к развитию рецидивирующего цистита, можно подразделить на физиологические (особенности строения урогенитальной сферы, повышенная плотность рецепторов для адгезии бактерий на слизистой, дефицит эстрогенов, половой акт) и патологические (инфравезикальная обструкция, наличие остаточной мочи, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нарушение иннервации мочевого пузыря, наличие инородных тел в мочевом пузыре, применение контрацептивных средств, недержание мочи и другие сопутствующие заболевания). Кроме того, следует отметить такие особенности макроорганизма, как снижение скорости потока мочи и повышение ее pH, недостаточность IgA и антимикробных пептидов, недостаточность гликозаминогликанового слоя, фагоцитоза и апоптоза клеток слизистой мочевого пузыря.

Развитие любого воспалительного процесса – это взаимодействие между хозяином и патогенным микроорганизмом, на которое оказывают влияние их генетически детерминированные свойства. В НИИ урологии в 2013 г. проводилось исследование, в которое были включены 38 женщин – 28 пациенток с рецидивирующим циститом и 10 здоровых добровольцев. У пациенток с рецидивирующим ИМП была продемонстрирована генетически обусловленная несостоятельность иммунного ответа: повышенная экспрессия толл-подобных рецепторов TLR 2 (в 1,85 раза) и TLR 4 (в 22 раза),

а также снижение концентрации генов HBD-1 (в 9,78 раз).

Колонизируя слизистую оболочку мочевого пузыря, *Escherichia coli* использует различные факторы адгезии, включая фимбрии, сидерофоры, адгезин. Инвазия микробов в эпителиальные клетки способствует высвобождению микробных факторов вирулентности. Вследствие этого происходит активация клеток уротелия, высвобождение медиаторов воспаления, иммунитета, дифференцировки клеток, миграция нейтро-

ных схем введения антибиотиков (дозы, длительность), избыточным применением антимикробных препаратов без показаний, использованием субингибирующих доз антибиотиков.

Трудности лечения рецидивирующей ИМП вызваны в том числе формированием микробных резервуаров в слизистой мочевых путей – внутриклеточных бактериальных сообществ. Растущие колонии бактерий, окруженные матриксом, формируют в стенке мочевого пузыря скопления в виде

Иммуноактивная профилактика и эффективность Уро-Ваксома доказаны в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, что позволило Европейской ассоциации урологов рекомендовать его для профилактического приема женщинам с неосложненными рецидивирующими ИМП.

филов в очаг воспаления. Мутанты уропатогенной *Escherichia coli* угнетают индукцию защитных механизмов организма-хозяина, модулируя воспалительный ответ уротелия.

Гены вирулентности *Escherichia coli* были изучены в НИИ урологии. Была прослежена взаимосвязь между активностью воспалительного процесса в паренхиме почки и вирулентностью *Escherichia coli*, определяемой специфическим набором генов в «островах патогенности». Оказалось, что при бессимптомной бактериурии у *Escherichia coli* отмечаются единичные гены патогенности, а внутрибольничные штаммы *Escherichia coli* обладают факторами патогенности и резистентности почти в 87% случаев, по сравнению с 45% для внебольничных штаммов.

Наконец, огромное значение имеет рост резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, что обусловлено нерациональным выбором препарата, несоблюдением рекоменду-

«коконов», выпячивающих в его просвет. Время от времени «коконы» разрываются, и бактерии, попадая в мочу, вызывают повторные ИМП.

Учитывая все вышесказанное, целью лечения острого неосложненного цистита является эрадикация возбудителя, а рецидивирующего цистита – улучшение качества жизни, в частности увеличение безрецидивного периода. Этому способствуют поведенческая терапия (уменьшение сексуальной активности, ограничение применения спермицидов, мочеиспускание и подмывание после коитуса, обильное питье), а также антимикробная и неантимикробная профилактика.

Если речь идет об антимикробной терапии, то препараты должны применяться полноценными курсами, как это было продемонстрировано в докладе Л.А. Сиянковой. При этом эмпирически должны назначаться только те препараты, которые используют для лечения мочевой инфекции, а антибиоти-

урология



## VIII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2014»

ки, которые широко применяются по другим показаниям, должны быть ограничены или исключены. Что касается иммунопрофилактики рецидивирующего цистита, то в настоящее время разработаны различные вакцины, содержащие антигены бактерий, липополисахариды, липопротеины, пептидогликаны, за счет которых происходит стимуляция активности макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, усиление фагоцитоза, повышение синтеза интерферона, специфических антител и цитокинов и, как следствие, ускорение элиминации возбудителя и его токсинов.

В настоящее время наибольшее распространение в России среди вакцин против возбудителей ИМП получил Уро-Ваксом®, представляющий собой лиофилизированные бактериальные лизаты из 18 штаммов *Escherichia coli*. Препарат доказал свою эффективность в многочисленных рандомизированных исследованиях. Уро-Ваксом® стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, направленный против наиболее распространенного возбудителя ИМП – кишечной

палочки, усиливая моноцитарно-макрофагальный ответ, выработку интерлейкинов, интерферонов, секреторного IgA, повышая активность Т- и В-лимфоцитов.

Эффективность применения Уро-Ваксома была показана на животных моделях (цистит индуцировали введением в мочевой пузырь липополисахарида возбудителя). Так, у мышей, получавших Уро-Ваксом®, выраженность отека, лейкоцитарной инфильтрации и геморрагических проявлений была ниже, чем у мышей, получавших физиологический раствор<sup>10</sup>. Эффективность применения Уро-Ваксома оценивалась и у беременных женщин в открытом многоцентровом исследовании: 62 пациентки (беременность от 16 до 28 недель) с бактериурией  $> 10^5$  КОЕ/мл получали Уро-Ваксом® до родов. Антибиотики назначались в начале исследования для купирования острого эпизода ИМП. Было показано, что Уро-Ваксом® снижает частоту рецидивов ИМП и потребление антибиотиков во время беременности<sup>11</sup>. Препарат хорошо переносился и продемонстрировал свою

безопасность как для матери, так и для плода (все дети родились здоровыми с нормальным баллом по шкале Апгар).

Согласно результатам метаанализа K.G. Naber и соавт., на фоне приема препарата частота рецидивов ИМП снижается в среднем на 40%. Кроме того, уменьшаются симптомные показатели: частота дизурии через 6 месяцев снижается на 52%, лейкоцитурии – на 45%, бактериурии – на 33% по сравнению с плацебо. Помимо эффективности применения препарата Уро-Ваксом® в лечении рецидивирующих ИМП, был подтвержден благоприятный профиль безопасности препарата: все побочные эффекты на фоне иммуностимулирующей терапии были сравнимы с плацебо<sup>12</sup>.

Таким образом, иммуноактивная профилактика и эффективность Уро-Ваксома доказаны в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, что позволило EAU рекомендовать его для профилактического приема женщинам с неосложненными рецидивирующими ИМП<sup>13</sup> с наивысшим уровнем рекомендаций.



Профессор  
И.А. Анополихина

### Дифференциальная диагностика и рациональная антибиотикотерапия при резистентном гиперактивном мочевом пузыре и хроническом цистите у женщин

Профессор Инна Анатольевна АПОЛИХИНА (д.м.н., кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова) отметила, что, по различным аналитичес-

ким данным, частота встречаемости ГАМП составляет в среднем 17%. Кроме того, считается, что хроническое воспаление мочевого пузыря при подтвержденной клинически значимой бактериурии (например, с помощью хромогенного агара) способствует развитию рефрактерного ГАМП, в частности, в 90% случаев при данном заболевании диагностиру-

<sup>10</sup> Lee S.J., Kim S.W., Cho Y.H. et al. Anti-inflammatory effect of an *Escherichia coli* extract in a mouse model of lipopolysaccharide-induced cystitis // World J. Urol. 2006. Vol. 24. № 1. P. 33–38.

<sup>11</sup> 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. Vol. 1. P. 25–31.

<sup>12</sup> Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T. et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis // Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 33. № 2. P. 111–119.

<sup>13</sup> Guidelines on Urological Infections / EAU, 2013 // [www.uroweb.org/gls/pdf/18\\_Urological%20infections\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf)





Хроническое воспаление мочевого пузыря при подтвержденной клинически значимой бактериурии способствует развитию рефрактерного ГАМП, в частности, в 90% случаев при данном заболевании диагностируется хронический цистит.

ется хронический цистит. Помимо этого, хронические воспалительные процессы в половых органах также существенно повышают риск развития ГАМП из-за наличия висцеро-висцерального рефлекса. Однако следует помнить, что под маской цистита могут скрываться и другие заболевания, включая опущение тазовых органов, камень нижней трети мочеоточника, опухоль и инородное тело мочевого пузыря, интерстициальное воспаление. Говоря о симптомокомплексе рефрактерного ГАМП, в первую очередь следует констатировать резкое снижение качества жизни женщины. К основным факторам риска при этом относятся возраст более 44 лет, генетическая предрасположенность, менопауза и прием некоторых лекарственных средств. Что касается менопаузы, то фактор дефицита

эстрогенов является дискуссионным, так как системная заместительная гормональная терапия не дает желаемого результата, в отличие от местного применения эстрогенсодержащих препаратов. Перспективным методом профилактики развития ГАМП является воздействие на слизистую оболочку гениталий и уретры фракционным лазерным излучением. Это способствует синтезу коллагеновых и эластиновых волокон, уменьшая выраженность проявлений ГАМП.

В настоящее время активно обсуждается значимость биомаркеров в ранней диагностике ГАМП. Например, показано, что выработка фактора роста нервов, который продуцируется клетками уротелия, повышается при ГАМП и снижается при назначении антимускариновой терапии. Однако в работах российских авторов не было выявлено статистически значимой разницы в выработке данного биомаркера между группами с хроническим циститом и ГАМП. Кроме того, было показано, что рефрактерный ГАМП и хронический цистит имеют сходный генез, уровень интерлейкина 8 в моче при обоих заболеваниях увеличивается более чем в 2 раза и снижается после лечения, а также чем длительнее течение ГАМП, тем выше уровень фактора роста нервов. Что касается иммуногистохимического исследования био-

платов у больных с хроническим циститом и ГАМП, то они во многом продемонстрировали схожие изменения, указывающие на воспалительный характер поражения уротелия при обоих состояниях. Интересные результаты были получены при лечении женщин с хроническим циститом и ГАМП. 28 женщин из группы с хроническим циститом получали только антибиотикотерапию, а у 19 женщин дополнительно использовали препарат гиалуроновой кислоты в виде инстилляций. Среди пациенток с рефрактерным ГАМП 15 женщин получали только антибиотики, а 17 – антибиотики в сочетании с препаратом гиалуроновой кислоты местно. Было показано, что инстилляции с препаратом гиалуроновой кислоты повышают эффективность антибактериальной терапии на 31%. В заключение профессор И.А. Аполихина отметила, что в настоящее время основным методом лечения ГАМП остается применение М-холиноблокаторов. Однако идут разработки новых препаратов, которые проходят клинические испытания и в ближайшие годы появятся на российском рынке. Кроме того, не стоит уменьшать значимость антибиотикотерапии в лечении ГАМП, учитывая тот факт, что рефрактерный ГАМП и хронический цистит имеют схожий инфекционно-воспалительный генез.

### Заключение

Актуальность вопросов лечения ИМП обусловлена не только широким распространением заболевания и высокой вероятностью рецидива, но и необходимостью оптимизации лечения. Нерациональная антибактериальная терапия может приводить к селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Докладчики призвали пересмотреть отношение к назначению

антибиотиков, применять их только по показаниям, не допускать их использования при неосложненных вирусных инфекциях. При назначении антимикробной терапии пациенту с ИМП необходимо следовать важным правилам: выбирать препарат с учетом локальной резистентности возбудителей, основываясь на данных доказательной медицины. При этом дозировка, схема и продолжительность приема

должны соответствовать российским и международным рекомендациям.

По возможности следует прибегать к альтернативным стратегиям лечения, в особенности это касается рецидивирующих ИМП. Так, например,EAU рекомендует проводить иммунопрофилактику у женщин с неосложненными рецидивирующими ИМП путем назначения Уро-Ваксома, который активизирует собственные защитные силы организма и доказанно позволяет предотвратить развитие рецидивов цистита. ☺