

Лечение инфекций нижних мочевых путей у женщин

Л.А. СИНЯКОВА, И.В. КОСОВА, Я.И. НЕЗОВИБАТЬКО

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Информация об авторах:

Синякова Любовь Александровна – д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(910) 438-86-27; e-mail: L.a.sinyakova@mail.ru

Косова Инга Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры урологии и хирургической андрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kosovainga@mail.ru

Незовибацько Яков Игоревич – аспирант кафедры урологии и хирургической андрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Инфекции нижних мочевых путей представляют в настоящее время актуальную клиническую и социальную проблему в связи с высокой распространенностью, необходимостью междисциплинарного подхода к диагностике и лечению, выраженностью сочетания нарушений мочеиспускания с диспареунией, что приводит к отказу от половой жизни, нарушениям детородной функции. Своевременная и адекватная диагностика нарушений мочеиспускания у женщин с выявлением факторов риска, сопутствующих заболеваний, возбудителей позволяют подобрать рациональную, в первую очередь необходимую антибактериальную терапию, способствующую не только избавлению пациентки от симптомов заболевания, но и препятствующую переходу заболевания в хроническую форму.

Ключевые слова: неосложненные инфекции нижних мочевых путей, кишечная палочка, антибактериальная терапия

Для цитирования: Синякова Л.А., Косова И.В., Незовибацько Я.И. Лечение инфекций нижних мочевых путей у женщин. *Медицинский совет.* 2018; 21: 184-191. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-184-191>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of lower urinary tract infections in women

Lyubov A. SINYAKOVA, Inga. KOSOVA, Yakov I. NEZOVIBATKO

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, bldg. 1

Author information:

Sinyakova Lyubov Alexandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Surgical Andrology of the Federal State Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(910) 438-86-27; e-mail: L.a.sinyakova@mail.ru

Kosova Inga Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Urology and Surgical Andrology of the Federal State Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kosovainga@mail.ru

Nezovibatko Yakov Igorevich is a post-graduate student at the Department of Urology and Surgical Andrology of the Federal State Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

Lower urinary tract infections are currently an actual clinical and social problem due to the high prevalence, the need for an interdisciplinary approach to diagnosis and treatment, the severity of the combination of disorders of urination and dyspareunia, which leads to the rejection of sexual life, violations of childbearing function. Timely and adequate diagnosis of urinary disorders in women with the identification of risk factors, concomitant diseases, pathogens allow to select a rational, primarily necessary antibacterial therapy that contributes not only to the patient's getting rid of symptoms of the disease, but also prevents the transition of the disease into a chronic form.

Keywords: uncomplicated lower urinary tract infections, *E. coli*, antibacterial therapy

For citation: Sinyakova L.A., Kosova I.V., Nezovibatko Y.I. Treatment of lower urinary tract infections in women. *Meditinskyi Sovet.* 2018; 21: 184-191. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-184-191>.

Conflict of interest: The authors state that there is no conflict of interest.

Проблемы, возникающие на стыке врачебных специальностей, – одни из самых сложных: каждый врач считает себя ответственным за диагностику и лечение строго определенного перечня заболеваний, касающихся конкретной системы организма. Принцип «лечить нужно не болезнь, а больного» давно превратился в декларацию: на практике ему мало кто следует. Если учесть, что далеко не каждая пациентка представляет себе, «какому доктору на что жаловаться», на поиск вполне очевидных решений могут уйти месяцы и годы. Одна из таких ситуаций – дизурические расстройства, возникающие хотя бы раз в жизни у каждой женщины [1].

В большинстве случаев неосложненные инфекции нижних мочевых путей (НИНМП) – моноинфекции, вызванные эндогенной микрофлорой, самый частый возбудитель неосложненных инфекций мочевых путей – уропатогенные штаммы кишечной палочки (*E. coli*), на долю которой приходится 75% случаев последних, за ней следуют другие представители энтеробактерий – *Klebsiella pneumoniae* (6%) и *Proteus mirabilis* (2%); *Staphylococcus saprophyticus* и *Enterococcus spp.* отвечают за 6 и 5% соответственно [2].

Неосложненный цистит определяется как острый, спорадический или рецидивирующий цистит у небеременных женщин пременопаузального возраста, у которых не выявлено анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний (EAU 2017).

Для установления достоверного диагноза *неосложненный цистит* необходимо наличие:

- ≥ 2 клинических симптомов;
- отсутствие выделений из влагалища;
- положительные результаты лабораторных анализов мочи;
- наличие микроорганизмов в посевах мочи на питательных средах¹/идентификация возбудителя и определение чувствительности к антибиотикам (Рекомендации EUCAST²).

По данным Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA), количество бактерий $\geq 10^3$ КОЕ/мл является микробиологически подтвержденным диагностическим признаком у пациентов с симптомами цистита [3, 4].

Посев мочи является необходимым при подозрении на симптомы острого пиелонефрита, не купирующиеся или рецидивирующие в течение 2–4 недель после лечения. Антибактериальная терапия является основным методом лечения неосложненной инфекции мочевых путей. Ее эффективность зависит не только от чувствительности возбудителей, но также и от концентрации препарата в очаге инфекции, а также тяжести основного и сопутствующих заболеваний у пациентки, фармакокинетических особен-

ностей препарата, а также возможных побочных эффектов. Решающую роль для эффективного лечения урогенитальной инфекции играет эмпирическая антибиотикотерапия, которая при неосложненной инфекции должна начинаться немедленно после установления диагноза.

Рекомендуется проведение антибактериальной терапии, потому что клиническая эффективность намного выше у тех женщин, которые получали антибиотики, по сравнению с плацебо [5].

Целью антибактериальной терапии острого цистита является быстрое купирование симптомов, профилактика рецидивов и осложнений. Короткие курсы антибактериальной терапии при остром цистите имеют следующие преимущества: высокая комплаентность, меньшая стоимость лечения, низкая частота нежелательных реакций, снижение селекции резистентных штаммов. Однако назначение коротких курсов лечения возможно только при отсутствии факторов риска, к которым относятся: возраст старше 65 лет; беременность; длительность сохранения симптомов более 7 дней; рецидив инфекции; использование диафрагм и спермицидов; сахарный диабет.

Длительность курса лечения зависит от выбранного препарата.

Необходимо учитывать, что для эффективного назначения антимикробных препаратов – основного и обязательного компонента терапии ИМП недостаточно данных о структуре возбудителей без данных о чувствительности уропатогенов в регионе. Несмотря на то что основной возбудитель ИМП – *E. coli* природно чувствительна ко многим антибиотикам, рациональный выбор препарата в настоящее время ограничен уровнем резистентности уропатогенов. Общепринято, что антимикробные препараты не должны применяться в качестве эмпирической терапии, если уровень резистентности к ним превышает 10–20% в популяции. Именно поэтому для определения возможности использования антимикробных препаратов различных групп в качестве эмпирической и этиотропной терапии ИМП данные, позволяющие определить изменения этиологии и резистентности возбудителей к ним, являются крайне необходимыми.

Полученные в ходе исследования («ДАРМИС», 2011 г.) результаты позволили проанализировать частоту выделения резистентных штаммов возбудителей ИМП. И вполне естественно, что в связи с доминированием *E. coli* в этиологической структуре ИМП наибольший практический интерес представляют прежде всего данные по суммарной устойчивости всех выделенных возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* (табл. 1), и в особенности кишечной палочки [6].

Резистентность грамотрицательных бактерий является значительной проблемой во всем мире, особенно среди энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС).

Наиболее активными пероральными препаратами в отношении *E. coli* по результатам представленного исследования были фосфомицин (98,4%), фуразидин калия (95,7%), нитрофурантоин (94,1%) и пероральные цефалоспорины III поколения (цефтибутен и цефиксим) (табл. 2).

¹ По данным Европейской ассоциации урологов (EAU), количество бактерий $\geq 10^3$ КОЕ/мл является микробиологически подтвержденным диагностическим признаком у женщин с симптомами цистита.

² Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным средствам (EUCAST).

Однократный прием определенных антибактериальных препаратов позволяет достичь высоких концентраций активного вещества в моче в течение как минимум 12–24 часов, что приводит к элиминации уропатогенов, если инфекционный процесс ограничен мочевым пузырем. Клинические исследования фосфомицина трометамола (ФТ) в последние два десятилетия сыграли важную роль в распространении данного подхода. К преимуществам терапии однократного приема относятся снижение стоимости лечения, простота соблюдения режима терапии, меньшее количество осложнений, а также возможное уменьшение риска появления резистентной флоры в кишечнике, мочевых путях и половых органах.

Рекомендации EAU по антимикробной терапии неосложненных циститов представлены в *таблице 3*.

Антибактериальная терапия неосложненных острых циститов в постменопаузе сходна с таковой у молодых женщин. Данные представлены в *таблице 4*. Однако короткие курсы антибактериальной терапии у женщин старшей возрастной группы менее изучены и эффектив-

● **Таблица 1.** Суммарная чувствительность штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от пациентов с ИМП, Россия, 2010–2011 гг., n = 825

● **Table 1.** Total sensitivity of *Enterobacteriaceae* strains isolated from patients with UTI, Russia, 2010–2011, n = 825

Антибиотик	МПК ₉₀ [*] , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	46,2	2,1	51,7
Ко-амоксиклав	32	65,6	18,9	15,5
Амикацин	8	97,3	0,2	2,4
Гентамицин	64	86,1	1,1	12,8
Имипенем	0,0625	99,9	0	0,1
Эртапенем	0,0625	99,8	0,1	0,1
Цефотаксим	256	87,6	0,4	12,0
Цефтазидим	8	90,1	1,8	8,1
Цефиксим	16	82,4	1,8	15,8
Цефтибутен	2	93,1	1,8	5,1
Цефепим	16	86,8	2,7	10,5
Налидиксовая к-та	512	79,0	0	21,0
Ципрофлоксацин	32	82,5	0,5	17,0
Левифлоксацин	8	83,4	1,6	15,0
Нитрофурантоин	128	76,8	8,6	14,5
Фосфомицин	32	91,5	0	8,5
Фуразидин калия	32	86,3	5,2	8,5
Ко-тримоксазол	128	74,7	0	25,3

Здесь и далее по тексту.

* МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация антимикробного препарата, при которой гибнут 90% исследуемых микроорганизмов.

Ч – чувствительные, У/Р – условно-резистентные, Р – резистентные.

ны, т.к. с возрастом у женщин в той или иной степени появляются такие факторы риска, как гипоэстрогемия, несостоятельность мышц тазового дна, пролапс тазовых органов, смещение рН влагалища в щелочную сторону, недостаток лактобактерий (проявления генитоуринарного синдрома).

В последнее время мы в клинической практике все чаще сталкиваемся с возникновением у женщин геморрагического цистита. Появление макрогематурии может быть вызвано несколькими причинами: во-первых, возникает у пациенток, принимающих антикоагулянты или дезагреганты, при передозировке указанных препаратов; вторая наиболее частая причина – наличие хронической герпесвирусной инфекции, при этом отсутствует лейкоцитурия и бактериурия, развивается уретрит и цистит вирусной этиологии. Бактериальный цистит также может сопровождаться макрогематурией, более характерно наличие терминальной гематурии. Самой серьезной и опасной причиной гематурии может являться наличие опухоли мочевого пузыря, когда острый цистит – только сопутствующее заболевание.

В настоящее время активно обсуждается роль инфекционных агентов, в том числе и герпесвирусов, в развитии неоплазм различной локализации. Доля геморрагического цистита (ГЦ) в общем числе случаев заболеваемости циститом невелика и составляет, по разным данным, от 5 до 10%. Однако данная форма цистита является наиболее опасной и требует экстренной госпитализации в урологический стационар для исключения онкологических заболеваний органов мочевой и репродуктивной систем, мочекаменной болезни.

Дети и пациенты с ослабленным иммунитетом чувствительны к развитию вирусного ГЦ. Вызывают ГЦ полиомавирус человека 1 (ВК-вирус), аденовирус 7, 11, 34 и 35-го типов, цитомегаловирус, полиомавирус человека 2 (JC-вирус) и вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов. Полиомавирус часто встречается у детей и бессимптомно локализуется в почках и других органах. Когда иммунная система скомпрометирована, вирус реактивируется, что может приводить к развитию ГЦ.

Острые инфекционные заболевания и хроническое воспаление являются очень важными факторами риска канцерогенеза и опухолей человека [7–13]. Международное Агентство по изучению рака (IARC) установило, что примерно 18% всех опухолей в мире ассоциированы с инфекционными заболеваниями, вызываемые бактериями, вирусами и паразитами [14]. Было установлено, что хронический воспалительный процесс предопределяет развитие около 25% опухолей человека [8].

Клиническая картина геморрагического цистита характеризуется резко болезненным учащенным мочеиспусканием малыми порциями, императивными позывами, гематурией. Зачастую именно выраженные боли и выраженная гематурия, иногда со сгустками, неэффективность назначенной антимикробной терапии являются причиной госпитализации в стационар. Больных длительное время беспокоит жжение, дискомфорт в уретре, диспареуния, отсутствие либидо.

- **Таблица 2.** Чувствительность штаммов E. coli, выделенных от пациентов с ИМП, Россия, 2010–2011 г.г. «ДАРМИС»
 ● **Table 2.** Sensitivity of E. coli strains isolated from patients with UTI, Russia, 2010–2011 «DARMIS»

Антибиотик	Неосложненные ИМП (n = 190)				Осложненные ИМП (n = 381)			
	МПК90, мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК90, мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	60,5	2,6	36,8	256	52,0	2,9	45,1
Ко-амоксиклав	16	72,6	20,0	7,4	32	67,5	19,9	12,6
Амикацин	4	100	0	0	4	98,2	0,3	1,5
Имипенем	0,0625	100	0	0	0,0625	100	0	0
Эртапенем	0,0312	100	0	0	0,0312	100	0	0
Цефотаксим	0,125	97,9	0	2,1	256	87,9	0	12,1
Цефтазидим	0,5	96,3	0	3,7	4	91,9	2,3	5,8
Цефиксим	1	93,2	1,6	5,3	0,5	83,5	1,8	14,7
Цефтибутен	1	97,9	0,5	1,6	1	94,5	1,0	4,5
Цефепим	0,125	96,3	1,6	2,1	32	87,7	2,4	10,0
Налидиксовая к-та	512	86,8	0	13,2	512	77,2	0	22,8
Ципрофлоксацин	0,5	90,0	0,5	9,5	32	80,8	0	19,2
Левифлоксацин	1	90,5	1,1	8,4	8	81,1	1,3	17,6
Нитрофурантоин	32	94,7	2,1	3,2	32	93,7	3,9	2,4
Фосфомицин	4	98,9	0	1,1	4	97,9	0	2,1
Фуразидин калия	4	96,8	2,6	0,5	4	95,0	2,1	2,9
Ко-тримоксазол	128	77,4	0	22,6	128	74,8	0	25,2

- **Таблица 3.** Рекомендации по antimicrobial терапии неосложненных циститов (EAU, 2017)
 ● **Table 3.** Recommendations for the antimicrobial treatment of uncomplicated cystitis (EAU 2017)

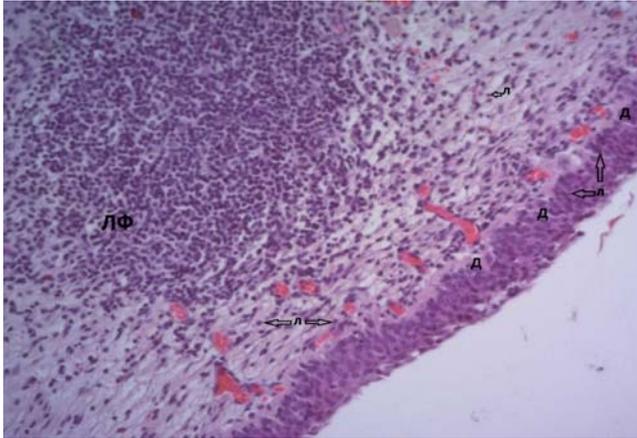
Препараты	Дозы	Длительность терапии	Комментарии	LE	GR
Первая линия					
Фосфомицина треметамол	3г SD	1 день	Рекомендации для женщин	1	A
Нитрофурантоин макрокристаллич.	100 мг 2 р в день	5 дней			
Пивмециллинам	400 мг 3 р в день	3–5 дней			
Альтернатива					
Цефалоспорины (например, цефадроксил)	500 мг 2 р в день	3 дня		1b	B

- **Таблица 4.** Лечение ИМВП у женщин в постменопаузе (рекомендации EAU, 2010)
 ● **Table 4.** Treatment of UTIs for women in postmenopause settings (EAU recommendations, 2010)

Рекомендации	Литература	УД	СР
При остром цистите тактика antimicrobial терапии в постменопаузе сходна с таковой у женщин в пременопаузе. Тем не менее терапия короткими курсами АБ у женщин в постменопаузе не так хорошо изучена, как у женщин молодого возраста	Vogel T et al., 2004	1b	C
Бессимптомная бактериурия у пожилых женщин не требует применения АБ-терапии	Nicole LE et al., 2005	2b	A
Оптимальные препараты для антибактериальной терапии, дозировки и лечения у пожилых женщин схожи с таковыми у женщин в пременопаузе		4	C
Эстрогены (особенно интравагинальные) могут применяться для профилактики ИМВП, но результаты противоречивы	Ras R, Stamm WE, 1993	1b	C
Альтернативные методы, такие как прием клюквы и пробиотиков, лактобактерий, могут являться частью профилактики РИНМП, однако одного их применения недостаточно	Avorn J et al, 1994	1b	c
При исключении осложняющих факторов, таких как обструкция МВП и нейрогенный мочевого пузыря, можно проводить АБ-профилактику в режиме, рекомендованном для женщин в пременопаузе		4	C

● **Рисунок 1.** Пациентка Т., 50 лет. Фрагмент слизистой мочевого пузыря с очаговой дисплазией (Д) уротелия: выраженная инфильтрация лимфоцитами (л) с очаговой гиперплазией по типу формирования лимфоидного фолликула (ЛФ). Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x100

● **Figure 1.** Patient T., 50 years old. Fragment of the bladder mucosa with focal dysplasia (D) of urothelium: marked lymphocyte infiltration (l) with focal hyperplasia by type of lymphatic follicle (LF) formation. Coloration hematoxyline-eosin. Magnified x100



Мы приводим клинический пример пациентки 50 лет, которая была госпитализирована в урологическое отделение ГКБ им. В.П.Демикова с клиникой геморрагического цистита. Заболевание возникло после стресса (пациентка потеряла работу, пережила развод). После стабилизации состояния, купирования макрогематурии выполнена смотровая цистоскопия, при которой определяется выраженная инъекция слизистой сосудами, выше правого устья визуализируется папиллярное образование около 5 мм в диаметре. Выполнена ТУР стенки мочевого пузыря

● **Рисунок 2.** Фрагмент уротелия с признаками дисплазии (д) и выраженным койлоцитозом (к) и лимфоцитарным инфильтратом (л) в строме и эпителии. Стрелками показаны внутриядерные включения. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x400

● **Figure 2.** Fragment of urothelium with signs of dysplasia (д) and expressed koilocytosis (к) and lymphocytic infiltration (л) in the stroma and epithelium. The arrows show the intra-nuclear inclusions. Coloration hematoxylin - eosin. Magnified x400



с опухолью. При гистологическом исследовании выявлена очаговая дисплазия уротелия, выраженная инфильтрация лимфоцитами с очаговой гиперплазией по типу формирования лимфоидного фолликула (рис. 1).

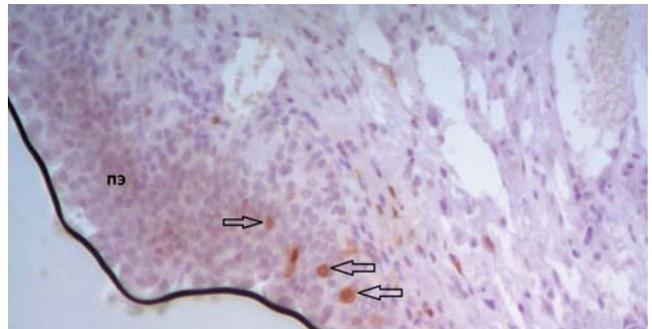
По нашим данным, именно изменения лимфоцитарно-плазмочитарного инфильтрата являются морфологическими признаками герпесвирусного поражения уротелия (ВЭБ, ЦМВ) [15].

Кроме того, у этой пациентки присутствовали морфологические признаки и папилломавирусной инфекции (рис. 2): наличие койлоцитоза, внутриядерных включений.

Морфологические данные наличия ВПЧ-инфекции были подтверждены как иммуногистохимически (выявлена экспрессия p16 (рис. 3)), так и с помощью молекулярно-генетических методов (в соскобе из уретры выявлено наличие ДНК ВПЧ 16-го типа методом ПЦР).

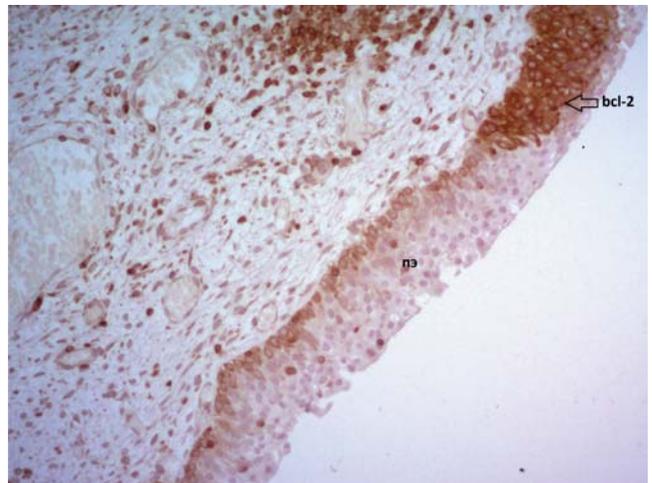
● **Рисунок 3.** Фрагмент переходного эпителия мочевого пузыря (пэ) с признаками единичного окрашивания ядер покровного уротелия при экспрессии p16 (обозначены стрелками). Слабая степень экспрессии. Ув. x200

● **Figure 3.** Transient bladder epithelium (Be) fragment with signs of single staining of cover urothelial nuclei at p16 expression (marked by arrows). Low degree of expression. Magnified x200



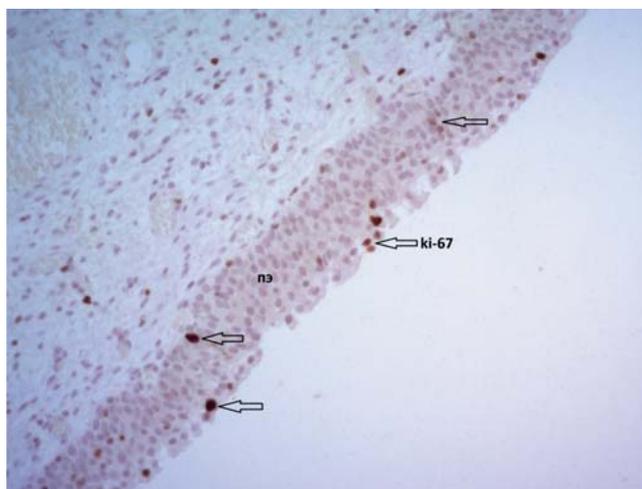
● **Рисунок 4.** Фрагмент переходного эпителия /уротелия (пэ) с признаками выраженной экспрессии bcl-2 в очаге дисплазии. Полное мембранное окрашивание. Ув. x100

● **Figure 4.** Fragment of transient epithelium/Urothelium (Be) with signs of pronounced bcl-2 expression in the dysplasia focus. Complete membrane staining. Magnified Uv. x100



● **Рисунок 5.** Фрагмент переходного эпителия мочевого пузыря (пэ) с признаками низкой экспрессии ki-67 (обозначен стрелками)

● **Figure 5.** Transient bladder epithelium (Be) fragment with signs of low ki-67 expression (indicated by arrows)



В нашей работе, посвященной исследованию экспрессии иммуногистохимических маркеров у пациентов с опухолевым поражением мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции, мы выявили умеренные коррелятивные связи между наличием вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска в опухолевой ткани и факторами апоптоза Bcl2 ($R = 0,386$, $p = 0,215$) [16]. У данной пациентки мы получили выраженную экспрессию Bcl2 в очаге дисплазии. Данные представлены на *рисунке 4*.

Нами были получены статистически достоверные корреляционные связи между пролиферативной активностью и наличием ВПЧ высокого онкогенного риска ($R = 0,706$, $p = 0,05$) [10], наличием ВЭБ ($R = 0,354$, $p = 0,047$) [17] в опухолевой ткани. У этой пациентки мы видим появление пролиферативной активности (низкую экспрессию Ki67) в переходном эпителии мочевого пузыря (*рис. 5*).

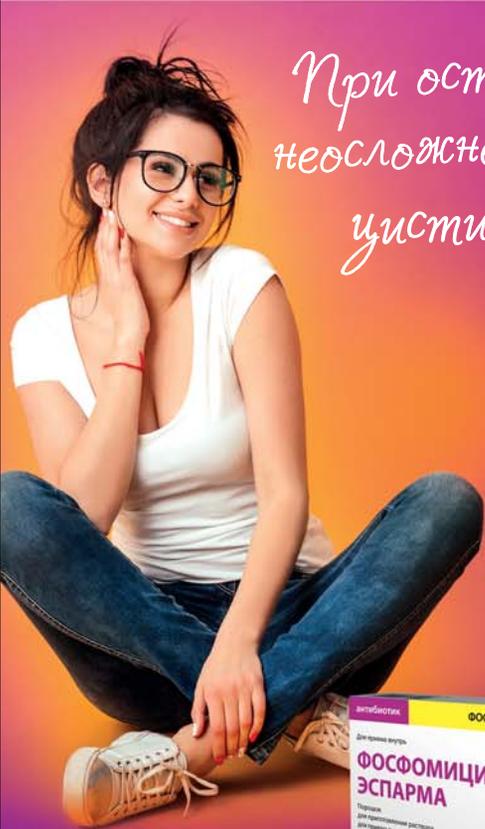
Пациентка выполнила исследование уровней противовирусных антител только через три месяца после ТУР стенки мочевого пузыря. Маркеров острой герпесвирусной инфекции выявлено не было (анти-ЦМВ IgM – отрицательное, анти-ВПГ (1 и 2 типов) IgM – отрицательно, анти-ВЭБ IgM-VCA – менее 10 ед/мл (более 40 – положительно). Следует отметить сомнительные показатели ранних антигенов к ВЭБ – 13,2 ед/мл (10–40 сомнительно). Антитела класса иммуноглобулинов G (IgG) к раннему антигену (early antigen – EA) достигают высокого титра на 3–4-й неделе острой Эпштейна – Барр вирусной инфекции и исчезают через 2–6 месяцев. На наш взгляд, у этой пациентки определяется снижение уровня острых антител после перенесенной реактивации ВЭБ-инфекции.

Выявлено незначительное повышение анти-ЦМВ IgG 62,7 ед/мл (более или равно 6 – положительно), значитель-



Иновации для качества жизни

При остром
неосложненном
цистите







ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет

ВНИМАНИЕ! НОВИНКА!



www.esparma-gmbh.ru

Представительство фирмы «Эспарма ГмБХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706
тел.: +7 (499) 579-33-70

Рег.уд. № ЛП-003099 от 20.07.2015
Реклама

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

ное повышение уровней анти-ВПГ (1 и 2 типов) IgG более 30 (более 1,1 – положительно), анти-ВЭБ IgG-EBNA – 388,0 ед/мл (более 20 – положительно), анти-ВЭБ IgG-VCA – более 750 ед/мл (более или равно 20). Таким образом, у пациентки выявлено наличие хронической герпесвирусной инфекции (ВПГ 1-го, 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ).

По нашему мнению, наличие латентной вирусной (особенно сочетанной) инфекции способствует развитию диспластических процессов уротелия, поэтому частую реактивацию вирусной инфекции следует рассматривать как фактор риска развития диспластических процессов мочевого пузыря.

Однако у больных с наличием вирусной инфекции мочевых путей, на фоне нарушенного иммунитета и дисбиотических процессов во влагалище и кишечнике на фоне неоднократных, часто необоснованных курсов антибактериальной терапии присоединяется неспецифическая бактериальная инфекция. Появляется диагноз хронического цистита и вновь назначается антимикробная терапия, что усугубляет клинические проявления заболевания и не устраняет этиологический фактор. Поэтому у больных с нарушением мочеиспускания принципиально важным является не просто выбор антибактериального препарата, а обследование, направленное на выяснение причин нарушенного мочеиспускания. Если достоверно установлен диагноз острого или рецидивирующего цистита, необходимо следовать рекомендациям, имеющим доказательную базу.

Препаратом выбора для лечения неосложненных инфекций нижних мочевых путей по-прежнему является фосфомицина трометамол в связи с доказанной эффективностью и безопасностью как в проведенных многочисленных исследованиях, так и в клинической практике. Несоответствие между широким распространением фосфомицина и низким уровнем резистентности к нему может быть объяснено как узкими показаниями к назначению препарата (острый, рецидивирующий цистит, бессимптомная бактериурия, профилактическое применение перед инвазивными урологическими процедурами), так и потерей патогенности бактерий, резистентных к фосфомицину [17, 18]. Рост и/или вирулентность данных микроорганизмов существенно снижаются даже в присутствии субингибирующих концентраций фосфомицина. При тестировании в данных условиях снижается способность *E. coli*, *P. mirabilis* и *K. pneumoniae* к адгезии на поверхности уротелиальных клеток, равно как и на внутреннем просвете катетеров. Вдобавок снижается количество и активность фимбрий. Воздействие субингибирующих концентраций фосфомицина приводит к снижению способности *E. coli* к передаче генной информации плазмидами и синтезу ферментов, отвечающих за патогенность. Фосфомицин-резистентные штаммы также показывают повышенную чувствительность к комплемент-опосредованной бактерицидной активности и сниженную способность к передаче плазмид. Связанные с резистентностью к фосфомицину мутации приводят к возникновению в таких штаммах «биологического дефекта», который ослабляет вирулентные возможности бактерий. По сравнению

с чувствительными штаммами у фосфомицин-резистентных штаммов отмечается сниженный рост и способность к адгезии к поверхности уротелия и катетеров [17]. Ungheri с соавт. [19] докладывают о повышенной резистентности к хинолонам в Италии. Среди 79 хинолон-резистентных штаммов, выявленных у пациентов с ИМП, отмечается 20% кросс-резистентность к другим антибактериальным препаратам, но не к фосфомицину. Таким образом, как минимум в этом исследовании резистентность к хинолонам не означает резистентность к фосфомицину, что делает его препаратом выбора в лечении неосложненных инфекций нижних мочевых путей.

У здоровых добровольцев влияния на нормальную флору кожи в течение 7 дней после однократного приема фосфомицина трометамола не наблюдалось [20]. После приема 3 г фосфомицина отмечалось увеличение количества фекальных анаэробов с одномоментным уменьшением количества аэробов в течение 2–4 дней, но указанные показатели восстанавливались в течение нескольких недель. Колонизация *Clostridium difficile*, *Pseudomonas* или *Candida* не наблюдалось [21].

Однократный прием фосфомицина должен быть первой линией терапии ИМП [22]. Фосфомицин обладает хорошей клинической и микробиологической эффективностью и хорошо подходит для начальной эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей в режиме приема одной дозы у женщин [23]. Режим однократного приема фосфомицина эффективен так же, как и прием других препаратов в различных схемах (котримоксазол, нитрофурантоин, хинолоны). Упрощенный режим однократного приема и его предпочтительное соотношение риска и эффективности являются преимуществами фосфомицина трометамола в лечении неосложненных инфекций нижних мочевых путей. Однократный прием 3 г фосфомицина в контроле бактериурии у беременных женщин эффективен так же, как и длительная схема приема аналогичных антибактериальных препаратов [24]. Это делает фосфомицина трометамол препаратом выбора при лечении бактериурии и НИМП у беременных женщин. Фосфомицин относится Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) к категории В, поэтому при необходимости может использоваться во время беременности.

Применение оригинальных препаратов в клинической практике безусловно повышает эффективность и безопасность лечения, особенно это касается пациенток с наличием таких факторов риска, как беременность, рецидив инфекции.

В настоящее время в РФ появился дженерик фосфомицина для перорального приема для лечения острого неосложненного цистита у женщин – Фосфомицин Эспарма. **Показаниями** для применения препарата являются острые бактериальные инфекции мочевых путей, вызываемые чувствительными к фосфомицину микроорганизмами.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к фосфомицину или другим компонентам препарата;

- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 20 мл/мин);
- дети младше 12 лет, поскольку недостаточно данных по его применению;
- дефицит сахаразы/изомальтазы;
- непереносимость фруктозы;
- глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

При беременности применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциаль-

ный риск для плода. При назначении препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание на время лечения.

Таким образом, в проблеме инфекций нижних мочевых путей у женщин мы должны делать акцент на подтверждение бактериальной природы заболевания, выявление и по возможности устранение факторов риска (например, гипострогенемии), выбор и назначение антибактериального препарата с доказанной эффективностью и безопасностью.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нарушения биотопа влагалища в разные периоды жизни женщины: связь с дисурическими расстройствами. Взгляд гинеколога и уролога на причины и принципы лечения генитоуринарных расстройств. В.Е. Балан, Л.А. Сinyaкова, О.В. Богдасhevская; под редакцией В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2018. С. 3. [Vaginal biotope disorders in different periods of a woman's life: connection to dysuric disorders. Gynecologist and urologist's view on the causes and principles of treatment of genital disorders. V.E. Balan, L.A. Sinyakova, O.V. Bogdashhevskaya; edited by V.E. Radzinsky. M.: Editorial Board of Status Praesens, 2018. P. 3.] (In Russ).
2. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M. et al. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015;13(5):269-284. [PMID:25853778].
3. Grabe M. et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. 2013. www.uroweb.org.
4. Gupta K. et al. 2011. Clinical Infectious Diseases. 2011 March; 52(5):103-120.
5. Youloumanou E.K., Karageorgopoulos D.E., Kazantzi M.S., Kapaskelis A.M., Falagas M.E. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Infect.* 2009 Jul;64(1):16-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454521>.
6. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». М., 2017. С. 72. [Federal clinical recommendations «Antimicrobial therapy and prevention of kidney, urinary tract and male genital infections». M., 2017. P. 72.] (In Russ).
7. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-867.
8. Hussain S.P., Harris C.C. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *International Journal of Cancer.* 2007; 121(11):2373-2380.
9. Schetter A.J., Heegaard N.H.H., Harris C.C. Inflammation and cancer: interweaving micro-RNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis.* 2010;31(1):37-49.bgp272.
10. Kawanishi S., Hiraku Y. Oxidative and nitritative DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference to inflammation. *Antioxidants and Redox Signaling.* 2006; 8(5-6):1047-1058.
11. Murata M., Thanan R., Ma N., Kawanishi S. Role of nitritative and oxidative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2012;2012:11 pages.623019.
12. Kawanishi S., Ohnishi S., Ma N., Hiraku Y., Oikawa S., and Murata M. Nitritative and oxidative DNA damage in infection-related carcinogenesis in relation to cancer stem cells. *Genes Environ.* 2016;38:1-12.
13. Ohnishi S., Ma N., Thanan R., Pinlaor S., Hammam O., Murata M., Kawanishi S. DNA Damage in Inflammation-Related Carcinogenesis and Cancer Stem Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013:387014.
14. IARC. Chronic infections. In: Stewart B.W., Kleihues P., editors. World Cancer Report. Lyon, France: IARC Press; 2008:128-135.
15. Лоран О.Б., Сinyaкова Л.А., Гундорова Л.В., Косов В.А., Косова И.В., Колбасов Д.Н., Погодина И.Е. Морфологические особенности рака мочевого пузыря у больных с хронической герпесвирусной инфекцией. *Лечащий врач.* 2017;9:13-18. [Loran O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V., Kosov V.A., Kosova I.V., Kolbasov D.N., Pogodina I.E. Morphological features of bladder cancer in patients with chronic herpesvirus infection. [Lechashchiy vrach] Attending physician. 2017;9:13-18.] (In Russ).
16. Косова И.В., Лоран О.Б., Сinyaкова Л.А., Гундорова Л.В., Косов В.А., Погодина И.Е., Колбасов Д.Н. Сочетанная вирусная инфекция при раке мочевого пузыря. *Consilium Medicum.* 2018; 20(7):30-36. [Kosova I.V., Loran O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V., Kosov V.A., Pogodina I.E., Kolbasov D.N. Combined virus infection in bladder cancer. Consilium Medicum. 2018;20(7):30-36.] (In Russ).
17. Marchese A., Gualco L., Debbia E.A., et al. In vitro activity of fosfomycin against gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fosfomycin resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22:53-59.
18. Schito G.C. Attività in vitro di fosfomicina nei confronti di patogeni urinari Gram negativi di recente isolamento. Presented at the 21st Congresso Nazionale della Società Italiana di Chemioterapia, Florence, 1-5 December 2001.
19. Ungheri D., Albini E., Belluco G. In vitro susceptibility of quinolone resistant clinical isolates of E. coli to fosfomycin trometamol. *J Chemother.* 2002;14:132-135.
20. Babb J.R. et al. Effect of a single dose of fosfomycin trometamol on the resident skin flora. In: Neu H.C., Williams J.D., editors. New Trends in Urinary Tract Infections. Basel: Karger. 1988:284-291.
21. Reeves D.S. et al. Effect of fosfomycin trometamol on the faecal flora of eight healthy volunteers. In: Neu H.C., Williams J.D., editors. New Trends in Urinary Tract Infections. Basel: Karger, 1988:292-298.
22. Bonfiglio G., Mattina R., Lanzafame A., et al. Fosfomycin trometamol in uncomplicated urinary tract infections: a clinical study. *Chemotherapy.* 2005;51:162-166.
23. Elhanan G., Tabenkin H., Yahalom R., Raz R. Single-dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalixin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38:2612-2614.
24. Hooton T.M. Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women (introduction). In: Naber K.G., Schaeffer A.J., Heyns C.F., et al., editors. Urogenital infections. European Association of Urology - International Consultation on Urological Diseases. Arnhem, The Netherlands. 2010:236-239.