



Открытие антибактериальных препаратов принципиально изменило тяжесть течения и прогноз множества инфекционно-воспалительных заболеваний. Тем не менее противомикробная терапия не смогла полностью решить проблему возникновения рецидивов инфекционного процесса. Современным видением подходов к терапии и предупреждению повторных эпизодов инфекционных поражений мочевых путей с нашим корреспондентом поделился старший научный сотрудник отдела сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Андрей Михайлович Сытенко.

Рецидивирующий цистит: от антимикробной терапии к иммунопрофилактике

? **Насколько часто на сегодняшний день в клинической практике встречаются инфекции мочевых путей (ИМП) и какова доля острого цистита в структуре данных заболеваний?**

— Результаты последних эпидемиологических исследований указывают на то, что ИМП занимают лидирующие позиции по распространенности среди всех инфекционных заболеваний. Анализ обращаемости пациентов за медицинской помощью показал, что ежегодно в США регистрируется более 7 млн эпизодов ИМП, 120 тыс. из которых обусловлены острым пиелонефритом и более 2 млн — острым циститом.

? **Какие особенности характера заболеваемости и течения острого цистита, на ваш взгляд, являются наиболее значимыми?**

— Прежде всего, необходимо отметить то, что в подавляющем большинстве случаев острый цистит протекает как инфекционный процесс легкой степени тяжести и не требует госпитализации пациента для проведения специфического лечения. В ряде случаев (25-42%) заболевание может разрешиться без необходимости назначения терапии, либо прогрессировать (2%). При этом острый цистит склонен к рецидивированию (25% случаев) и значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Большая распространенность данного заболевания в женской популяции обусловлена особенностями анатомо-физиологического строения женской мочеполовой системы — более широкой и короткой уретрой, ее близким расположением по отношению к влагалищу, физиологическими периодами в жизни женщины. Кроме того, существенную роль в развитии заболевания и его рецидивировании играет такой немодифицируемый фактор риска, как половая активность. Наблюдения показывают, что ежегодно у 10-20% сексуально активных женщин диагностируется минимум 1 эпизод ИМП, а 50-60% всех женщин в разные периоды своей жизни неизбежно сталкиваются с этой проблемой. При этом рецидив острого цистита возникает у 27% женщин в течение 6 мес после первого эпизода (Foxman B., 1990), а спустя год этот показатель достигает 50% (Hooton T.M., 1997). Очевидно, что повторные воспаления мочевого пузыря негативно влияют на качество жизни пациенток и требуют значительных денежных затрат на их лечение.

? **Какие уропатогены чаще всего индуцируют развитие инфекционно-воспалительного процесса в мочевой системе?**

— Результаты исследований ARES, EARSS и ряда других наблюдений указывают на то, что в этиологической структуре возбудителей неосложненных ИМП, в том числе рецидивирующего цистита, доминирует *E. coli*, обнаруживаемая у 80% больных. Наряду с этим микроорганизмом инфекционные поражения нижних отделов мочевых путей могут вызываться *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, бактериями рода *Enterococcus*, *Pseudomonas* (15%), *Staphylococcus saprophyticus* (6%) и другими патогенами (4%).

? **Расскажите о том, как происходит развитие инфекционно-воспалительного процесса, ассоциированного с *E. coli*, в слизистой мочевого пузыря.**

— На сегодняшний день идентифицировано несколько типов основного фактора вирулентности уропатогенной *E. coli* — адгезина PapG, входящего в состав фимбрий микроорганизма. Было доказано, что характер белка адгезина влияет на тропность возбудителя к конкретным участкам слизистой мочевых путей. В частности, наличие PapG II типа ассоциируется с развитием цистита или пиелонефрита, а PapG III типа — только цистита. Также следует подчеркнуть, что важнейшим компонентом слизистой оболочки мочевого пузыря являются специфические белки уроплакины, связанные с мембраной зонтичных клеток. Эти ферменты защищают уретерии от неблагоприятного влияния конечных продуктов метаболизма, содержащихся в моче, и обеспечивают эластичность слизистой оболочки мочевого пузыря. В то же время уроплакины являются ключевым звеном в процессе адгезии *E. coli* к клеткам уретерии. После связывания с уроплакином возбудитель проникает внутрь зонтичной клетки, где начинает активно размножаться с образованием внутриклеточных колоний. При достижении колонией определенного размера происходит разрушение мембраны зонтичной клетки и выход микроорганизма в просвет мочевого пузыря. Важно учитывать возможность формирования *E. coli* латентных внутриклеточных бактериальных сообществ, которые в дальнейшем могут служить причиной бессимптомной бактериурии, а также

рецидива острого цистита, без явления реинфицирования. Как правило, эти колонии отличаются достаточно низкой метаболической активностью и труднее поддаются эрадикации.

? **Какие нюансы необходимо учитывать при выборе антибактериального препарата для лечения рецидивирующего цистита?**

— Традиционно главными критериями, влияющими на выбор противомикробного средства для лечения ИМП, являлись его активность в отношении наиболее актуальных уропатогенов (*E. coli*), наличие лекарственной формы препарата для приема внутрь, способность антибиотика выводиться из организма с мочой. К сожалению, учета исключительно этих параметров зачастую оказывалось недостаточно для проведения адекватного лечения пациенток с циститом. В частности, при рациональном подходе к назначению антибактериальной терапии при ИМП следует учитывать силу, тип активности антибиотика, сопутствующий вред здоровью, связанный с его применением, а также уровень локальной резистентности уропатогенов к действию конкретного лекарственного средства. Кроме того, необходимо принимать во внимание наличие у препарата постантибиотического эффекта, который выражается в следовой реакции угнетения метаболической активности и репликации возбудителя, проявляющейся после выведения антибиотика из организма.

В зависимости от типа действия противомикробные средства разделяют на времязависимые (например, Цефалоспорины, цефепим, производимые компанией «Астеллас Фарма Юроп Б.В.») и дозозависимые (фторхинолоны, аминогликозиды и макролиды). Преимущество времязависимых антибиотиков заключается в том, что они обеспечивают эрадикацию возбудителя без необходимости существенного превышения уровня минимальной подавляющей концентрации (достаточно, чтобы на протяжении 40-50% времени междозового интервала концентрация действующего вещества в плазме была всего в 2-4 раза больше минимальной подавляющей концентрации — МПК), в отличие от дозозависимых препаратов, бактерицидный эффект которых реализуется при достижении высокой концентрации антибиотика в среде (в 25-30 раз больше МПК). Кроме того, времязависимые антибактериальные средства не обладают постантибиотическим эффектом, который может затруднять контроль эрадикации возбудителя на фоне проводимой терапии. Необходимо отметить, что на эффективность дозозависимых антибиотиков оказывает влияние и состояние иммунной системы организма. В частности, у пациентов с изменениями иммунореактивности на фоне сахарного диабета бактерицидное действие дозозависимых препаратов реализуется только в тех случаях, когда плазменная концентрация антибиотика значительно превышает МПК (в 100 раз).

При назначении пациенту антимикробной терапии особое внимание следует уделять профилю безопасности используемого антибиотика. Анализ потенциальных побочных эффектов наиболее актуальных противомикробных средств демонстрирует, что цефалоспорины III поколения обладают менее выраженным негативным влиянием на сердечно-сосудистую, нервную и гепатобилиарную систему в сравнении с фторхинолоновыми антибиотиками. Кроме того, применение фторхинолонов ассоциируется с повышенным риском разрыва сухожилий и развитием тендовагинита, что не характерно для цефалоспоринов.

Важно отметить, что эффективность терапии острого цистита напрямую зависит от локальной чувствительности *E. coli* к действию антибиотика. За последние десятилетия спектр антибиотикорезистентности основных уропатогенов существенно расширился в связи с нерациональным применением противомикробных средств, что подтверждается результатами исследований, проведенных в различных регионах Европы. На основании полученных данных эксперты сделали вывод о том, что одни из наиболее активно используемых в настоящее время в лечении ИМП групп антибиотиков (фторхинолоны и цефалоспорины) не могут быть рекомендованы к применению в тех регионах, где уровень устойчивости к ним *E. coli* превышает 10% (для фторхинолонов) и 20% (для цефалоспоринов). В частности, за последние годы в Италии устойчивость уропатогенной *E. coli* к действию фторхинолонов увеличилась с 18 до 40%. Совокупный анализ активности и резистентности возбудителей к антибиотикам, чаще всего используемым сегодня в лечении острого цистита (ципрофлоксацин, фосфомицин трометамол,

цефиксим, нитрофурантоин), показывает, что Цефалоспорины можно считать наиболее оптимальным препаратом для лечения этого заболевания, поскольку он отличается низким уровнем МПК90 (0,5 мг/л), высокой устойчивостью к действию плазмидных β-лактамаз широкого и расширенного спектра, продуцируемых *E. coli* (резистентность возбудителя встречается в 1,1% случаев). Следует также сказать об эффективности, безопасности и удобстве приема Цефалоспоринов (1 диспергируемая таблетка в сутки, ее можно растворять в воде или глотать целиком).

? **Каким образом можно снизить риск формирования рецидива острого цистита?**

— Прежде всего, необходимо учитывать то, что назначение пациентке с острым циститом антимикробного препарата не решает проблему возникновения реинфекции. Это объясняется тем, что больная продолжает подвергаться негативно влиянию немодифицируемых факторов риска, которые повышают вероятность повторных эпизодов ИМП. Поскольку повторное назначение антибиотиков с целью профилактики рецидивов острого цистита зачастую оказывается неэффективным и приводит к развитию нежелательных последствий (сопутствующему ущербу здоровью, селекции антибиотикорезистентности и повышению вирулентности возбудителей, дополнительным расходам на лечение), в последнее время в рамках профилактики рецидивов ИМП рекомендуется использовать альтернативные средства. В частности, в обновленном в 2014 г. Руководстве Европейской ассоциации урологов (EAU) ключевая роль в профилактике ИМП отводится мерам, не связанным с применением антибиотиков, — назначению пробиотиков, гормональных средств (у женщин в периоде постменопаузы), сока клюквы и иммуноактивных препаратов.

По мнению экспертов EAU, одним из наиболее эффективных средств неантибактериальной профилактики рецидивов ИМП является иммуноактивный препарат Уро-Ваксом — лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов уропатогенной *E. coli*. В основе механизма действия Уро-Ваксома лежит активация антигенами *E. coli* макрофагов и дендритных клеток, расположенных в зоне пейеровых бляшек тонкого кишечника, которая приводит к стимуляции Т- и В-лимфоцитов, транспортируемых в последующем в ткани мочевыводящих путей. В результате этой иммунологической реакции интенсифицируется продукция эндогенного интерферона и специфических антител, угнетающих размножение уропатогенов и увеличивающих защитный потенциал слизистой оболочки мочевых путей. Доказано, что применение Уро-Ваксома ассоциируется со значительным повышением уровней сывороточных иммуноглобулинов IgA и IgG ко всем 18 штаммам *E. coli*, а также с формированием перекрестной активности секреторных IgA и IgG в отношении других штаммов и видов возбудителей, выделенных при ИМП (Gilbart J., 2011).

Эффективность и безопасность Уро-Ваксома в рамках предупреждения рецидивов острого цистита была подтверждена и в ходе многочисленных клинических исследований. Суммарный анализ их результатов показывает, что этот препарат практически в 2 раза превосходил плацебо в отношении снижения количества рецидивов ИМП, реже вызывал развитие нежелательных явлений терапии (2 против 6% для Уро-Ваксома и плацебо соответственно), а также способствовал уменьшению среднего количества дней приема пациентками антибиотиков на 50%. Аналогичные данные были получены при назначении Уро-Ваксома (6 мг/сут) женщинам на 16-28-й неделе беременности — общее количество эпизодов ИМП на фоне приема этого препарата снизилось с 32 до 12.

Таким образом, оптимальная стратегия лечения пациенток с ИМП и эффективного предупреждения рецидива инфекции должна базироваться на использовании не только антибактериальных, но и иммуноактивных препаратов. Принимая во внимание возросший уровень антибиотикорезистентности уропатогенной *E. coli* к действию фторхинолоновых антибиотиков, в лечении ассоциированных с этим возбудителем состояний предпочтение следует отдавать представителям других классов антимикробных средств. В частности, назначение Цефалоспоринов (400 мг/сут) на 3-7 дней с одновременным приемом Уро-Ваксома (6 мг/сут) в течение 3 мес зарекомендовало себя как эффективный и безопасный метод эрадикации возбудителя и профилактики рецидивов ИМП.

Подготовил **Антон Пройдак**

3