

Урология, андрология, нефрология – 2014: о достигнутых результатах и планах на будущее

С 28 по 30 мая в г. Харькове проходила научно-практическая конференция «Урология, андрология, нефрология – 2014», объединившая ведущих специалистов страны для обсуждения вопросов профилактики, диагностики и лечения заболеваний мочевыделительной и репродуктивной систем. Особый интерес у слушателей вызвали доклады, прозвучавшие в рамках секционного заседания «Инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы».



Выступление профессора кафедры хирургии и урологии Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы), доктора медицинских наук Валерия Ивановича Зайцева было посвящено проблеме антибиотикорезистентности у больных с острым пиелонефритом.

– В соответствии с обновленными в 2013 г. рекомендациями

EAU (Европейской ассоциации урологов) инфекции мочеполовой системы (ИМС) классифицируются по нескольким группам признаков. В зависимости от локализации инфекции могут быть представлены уретритами, циститами, пиелонефритами и уросепсисом. Выраженность воспалительной реакции варьирует от низкой (характерна для циститов) до средней (неосложненный пиелонефрит) и высокой (осложненный пиелонефрит). Крайним ее проявлением считается уросепсис, при котором встречаются синдром системного воспалительного ответа, органная дисфункция либо выраженная полиорганная недостаточность. В свою очередь, имеющиеся у пациента факторы риска оцениваются по системе ORENUC, где O – их отсутствие; R – зарегистрированные факторы риска рецидивирующей ИМС, но без угрозы осложнений (гормональная контрацепция, сексуальная активность, контролируемый сахарный диабет); E – неврологические факторы риска с вероятностью развития осложнений (мужской пол, беременность, неконтролируемый диабет); N – ренальные факторы риска с угрозой формирования осложнений (кистозные заболевания почек, почечная недостаточность); U – урологические факторы риска, которые могут быть устранены, с риском формирования осложнений (обструкция мочевыводящих путей, кратковременная катетеризация, урологические операции, контролируемые нарушения мочеиспускания нейрогенного происхождения), и S – урологические факторы риска, которые невозможно устранить, или наличие постоянного катетера (постоянная обструкция мочевыводящих путей, длительная катетеризация, неконтролируемые нарушения мочеиспускания нейрогенной природы). Еще одним классифицирующим признаком ИМС является характер микробиологических изменений, в соответствии с которыми патогенные микроорганизмы могут быть чувствительными, умеренно стойкими или стойкими к действию антибактериальных препаратов (АБП).

В обновленных рекомендациях также указывается, что у 15–20% пациентов определить возбудителя в моче не удастся. Анализ средней порции мочи у женщин предполагает следующую трактовку: при выявлении в образце до 1 тыс. КОЕ/мл полученный результат рекомендуется расценивать как вариант нормы; от 1 до 10 тыс. – как острый цистит; 10–100 тыс. – острый неосложненный пиелонефрит и >100 тыс. – как острый осложненный пиелонефрит. При этом если моча у женщины собирается катетером, то показатели, превышающие 10 тыс. КОЕ/мл, трактуются как признак острого осложненного цистита. У мужчин присутствие >10 тыс. КОЕ/мл при анализе средней порции мочи уже считается проявлением острого осложненного пиелонефрита. Асимптомная бактериурия диагностируется

в тех случаях, когда высевается >100 тыс. КОЕ/мл того же вида, которые были выявлены как минимум при двух предыдущих посевах, собранных с интервалом не менее 24 ч, в отсутствие клинических признаков ИМС.

Нами было организовано исследование с участием 52 мужчин в возрасте 18–67 лет с острым пиелонефритом, в ходе которого проводились посевы мочи с определением чувствительности микрофлоры к 22 АБП. В результате удалось обнаружить, что в 42,3% случаев микроорганизмы были чувствительны к проводимой антибактериальной терапии, в 23,1% – слабо чувствительны и в 34,6% – устойчивы. При этом у 17% больных были высеяны инфекционные агенты, отличающиеся полной антибиотикорезистентностью (устойчивость



к 3–8 лекарственным средствам). Этиологическая структура возбудителей была представлена E. coli (58% случаев), Enterobacter (23%), P. vulgaris (13%) и другими (6%) микроорганизмами. Анализ чувствительности патогенов продемонстрировал их устойчивость к действию офлоксацина, левофлоксацина, ампициллина/сульбактама, амоксициллина/клавуланата, цефтриаксона, цефотаксима, цефокситима, цефоперазона, амикацина, нетилмицина и линкомицина. Сохранить эффективность удалось ломефлоксацину, цефтазидиму и его комбинации с авибактамом, цефепиму, эртапенему и дорипенему. Принимая во внимание полученные данные, можно утверждать, что при лечении пациентов с ИМС необходимо учитывать рост антибиотикорезистентности возбудителей. Кроме того, важно помнить о том, что в большинстве случаев первичный острый пиелонефрит хорошо поддается лечению за 5–7 дней, а при наличии факторов риска целесообразно использовать в качестве стартовых антибиотиков более активные средства (например, карбапенемы, защищенные цефалоспорины) и продлевать курс лечения до 10 дней.



Аспекты этиологии и лечения осложненных ИМС были отражены в докладе заведующего кафедрой общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидата медицинских наук Игоря Михайловича Антояна.

– Осложненные ИМС могут быть внебольничными, если они возникают в амбулаторных условиях, а также нозокомиальными при условии их реализации после 48 ч пребывания

пациента в стационаре. Как правило, осложненные ИМС развиваются на фоне анатомических аномалий мочевыводящих путей (камней почек, опухолей, кист, гиперплазии предстательной железы), метаболических или гормональных нарушений (при сахарном диабете, почечной недостаточности, мочекаменной болезни), инфицирования внутрибольничной или полирезистентной флорой, иммунодефицита; в отличие от неосложненных поражают преимущественно мужчин и женщин чаще пожилого возраста, развиваются в условиях анатомических (стриктуры) или функциональных (рефлюкс мочи) аномалий мочевыводящих путей, после проведения инвазивных урологических процедур (цистоскопии, катетеризация мочеточников) и сочетаются с различной коморбидной патологией (мочекаменная болезнь, гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет). Помимо этого, осложненные ИМС чаще встречаются у беременных и женщин в постменопаузальном периоде и могут быть вызваны микст-инфекцией (E. coli, Proteus spp., Candida albicans, S. agalactiae, Klebsiella spp.). Уровень антибиотикорезистентности возбудителей осложненных ИМС варьирует в зависимости от региона и конкретного лечебно-профилактического учреждения, однако достаточно часто в практике встречаются полирезистентные штаммы.

Одной из разновидностей инфекционных поражений уrogenитального тракта является катетерассоциированная инфекция мочевых путей (КАИМП). Накопленные за прошедшие годы данные свидетельствуют в пользу того, что фактором риска возникновения этих состояний служит длительность катетеризации (спустя 30 сут после постановки катетера развиваются микробные ассоциации), а возбудители большинства КАИМП являются представителями собственной флоры пациента. При этом катетерассоциированная бактериурия чаще всего протекает бессимптомно и вызывается одним микроорганизмом. Анализ рекомендаций EAU за 2010 г., базирующихся на данных доказательной медицины, показывает, что достоверными преимуществами отличаются только соблюдение медицинским персоналом протоколов гигиены рук и использование одноразовых перчаток при установке уретральных катетеров и уходе за ними, тогда как обработка катетера, уретры и области наружного отверстия уретры антисептиками и антибиотиками, польза от антибиотикопрофилактики и использования антисептиков, а также длительная супрессивная антибактериальная терапия не целесообразны. В данном документе также указывается, что повышение температуры тела отмечается менее чем у 10% катетеризированных пациентов в учреждениях длительного ухода, в связи с чем важно исключать другие потенциальные причины развития лихорадки.

В настоящее время антибиотики являются одной из наиболее широко используемых групп лекарств в различных областях медицины. Так, около 70% назначений медикаментозных средств в стационаре приходится на АБП, а затраты на их приобретение составляют в среднем 25–50% всех расходов на лекарственные средства в среднестатистической многопрофильной больнице. При этом по расходам на лечение инфекции занимают в стационарах общего профиля первое место среди всех патологий.

Как известно, открытие первых представителей класса антибактериальных средств стало результатом поиска веществ с высокой природной активностью против стрептококков (так появились пенициллин, ампициллин), стафилококков (оксациллин), грамотрицательной флоры (аминогликозиды). По мере изучения

свойств полученных антибиотиков, их эффективности, безопасности и переносимости были синтезированы новые группы препаратов, которые позволили преодолеть побочные эффекты лечения, такие как аллергические реакции на природные пенициллины, повысить пенетрацию антимикробных веществ в ткани и клетки (макролиды, фторхинолоны), а также противодействовать природной и приобретенной резистентности нозокомиальной флоры (карбапенемы).

Не вызывает сомнения тот факт, что в условиях современных лечебно-профилактических учреждений нозокомиальные инфекции представляют серьезную проблему. По данным разных авторов, эти состояния развиваются у 5% госпитализированных пациентов (W.R. Jarvis, 1996), в США ежегодно регистрируется около 2 млн случаев нозокомиальных инфекций и 80 тыс. летальных исходов, обусловленных этими состояниями (R. Platt et al., 1998). В Великобритании число заболевших достигает порядка 100 тыс. в год, умерших вследствие нозокомиальных инфекций – 5 тыс. (R. Plowman et al., 2001). Установлено, что частота развития нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 3-5 раз выше, чем в остальных отделениях стационара, – 13-42%. Пациенты с сепсисом составляют 17,4% всех больных, прошедших через ОРИТ, при этом в 63,2% случаев он являлся осложнением госпитальных инфекций. В этих отделениях инфекции являются причиной примерно 50% всех летальных исходов.

Необходимо подчеркнуть, что АБП принципиально отличаются от других лекарственных веществ тем, что их действие направлено на микроорганизмы, а не на организм пациента. Исследования эффективности АБП показали, что значительный вклад в формирование антибиотикорезистентности патогенной микрофлоры вносят ошибки диагностики, использование некачественных или фальсифицированных препаратов, неправильное назначение и безрецептурный отпуск АБП, а также чрезмерное применение антибиотиков в сельском хозяйстве. В результате действия различных факторов появляются штаммы, которые в зависимости от устойчивости к действию АБП могут быть разделены на полирезистентные, экстремально резистентные или панрезистентные (не чувствительные ко всем существующим антибиотикам).

Наблюдения показывают, что неадекватная стартовая антибактериальная терапия приводит к повышению смертности пациентов с тяжелыми инфекциями в 1,5-3 раза, увеличению длительности назначения внутривенных антибиотиков на 5-7 дней и госпитализации на 4-5 дней. При этом мониторинг флоры в стационаре является источником информации о тенденциях этиологической структуры и резистентности нозокомиальной флоры, обеспечивающим оптимизацию выбора эмпирической терапии, повышение ее эффективности с одновременным снижением затрат на проведение. Также необходимо учитывать, что клиническая эффективность антимикробного препарата напрямую связана с адекватной дозировкой и продолжительностью его применения, а выбор дозы и кратности введения антибиотика определяется фармакодинамическими особенностями используемого препарата. Главными признаками адекватности антибактериальной терапии служат уменьшение слабости, исчезновение ознобов, появление аппетита. В то же время необходимо помнить, что отсутствие лабораторных признаков улучшения на фоне сохраняющейся фебрильной температуры может создать ошибочное представление о неэффективности антибактериальной терапии.

Сегодня среди множества доступных к использованию антибиотиков особое значение имеют препараты из группы карбапенемов – строго резервные антибактериальные средства для лечения внутрибольничных инфекций различной локализации и сепсиса, которые могут назначаться в качестве препаратов первого ряда для эмпирической терапии угрожающих жизни инфекций невыясненной этиологии. Кроме того, карбапенемы применяются в тех случаях, когда очаг инфекции не может быть санирован в течение нескольких суток с помощью хирургического лечения (инфицированный панкреонекроз, множественные межкишечные абсцессы и др.), а также если инфекция имеет полимикробный или нозокомиальный характер и развилась на фоне проводимой антибактериальной терапии. Антимикробная активность препаратов данной группы зависит от кратности введения, а максимальный бактерицидный

эффект наблюдается при достижении концентрации в плазме, превышающей минимальную подавляющую концентрацию в 4 раза.

Первый представитель карбапенемов имипенем появился в клинической практике в 1986 г. Для повышения стабильности против почечной дигидропептидазы-1 имипенем стали комбинировать с ингибитором этого фермента циластатин, что существенно улучшило его фармакокинетику в почках. В 1996 г. на фармацевтическом рынке появился меропенем, главным химическим отличием которого от имипенема было наличие трансгидроксиэтильной группы в 6 положении, которая определяла устойчивость препарата к действию различных β -лактамаз, уникальность его микробиологических и фармакологических

В перечень побочных эффектов, которые могут встречаться на фоне терапии карбапенемами, входят аллергические реакции, головокружение, головная боль, парестезии, тремор, судороги (при использовании имипенема), глоссит, гиперсаливация, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия, гипотензия, локальные реакции (боль, флебиты, тромбофлебиты) и кандидозы вплоть до системного. Помимо этого, важно помнить о том, что карбапенемы нельзя применять вместе с другими β -лактамными антибиотиками ввиду их антагонистического взаимодействия.

Целью нашего наблюдения стал анализ причин развития септических осложнений с летальным исходом в КУОЗ «ОКЦУН им. В.И. Шаповала»



характеристик. Появление боковой диметилкарбамилпирролидинтиогруппы во 2 положении пятичленного кольца резко повысило активность препарата против *Pseudomonas aeruginosa* и других важнейших грамотрицательных бактерий. Метильная группа в 1 позиции обеспечила стабильность препарата к действию почечной дигидропептидазы-1, что позволило использовать препарат без циластатина.

Одним из наиболее масштабных и долгосрочных наблюдений, направленных на изучение антимикробной активности меропенема и ряда других АБП широкого спектра действия, а также на мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов, стало MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection). Программа MYSTIC была начата в 1997 г., и к моменту ее окончания в 2008 г. количество центров-участников по всему миру достигло 107. Исследование MYSTIC подтвердило сохраняющуюся высокую активность меропенема против изолятов энтеробактерий, включая резистентные штаммы, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (ESBL) и хромосомные β -лактамазы (AmpC). Схожие результаты продемонстрировало исследование С.М. Baldwin и соавт. (2008), в котором было проведено сравнение чувствительности микроорганизмов к АБП *in vitro* в 1997 и 2007 гг. Согласно полученным данным, меропенем в отличие от других противомикробных средств (ципрофлоксацина, гентамицина, комбинации пиперациллин + тазобактам, цефтазидима) сохранял высокую антибактериальную активность в отношении *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae* и ряда других изученных патогенов.

Сегодня карбапенемы, в частности меропенем, используются у взрослых и детей от 3 мес для лечения инфекций, которые могут быть представлены пневмониями, в том числе негоспитальными и госпитальными, осложненными ИМС, инфекциями кожи и мягких тканей, осложненными интраабдоминальными инфекциями, острым бактериальным менингитом, инфекциями во время родов и в послеродовом периоде, а также для лечения нейтропении и лихорадки при подозрении на бактериальную инфекцию.

в течение 2008-2013 гг. Всего за указанный период умерли 286 пациентов, средний возраст которых составил $68 \pm 9,1$ года. Из них 56 больных (19,6%) погибли вследствие развития уросепсиса, который осложнял течение мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, хронической болезни почек, онкологического процесса. Внебольничный сепсис был зарегистрирован в 10 (17,9%) случаях и проявлялся наступлением летального исхода в первые 48 ч с момента госпитализации. По причине нозокомиального сепсиса умерли 46 (82,1%) пациентов, их смерть наступила в период от 3 до 36 сут после госпитализации. Эмпирическая антибактериальная терапия 2-3 препаратами на протяжении ≤ 5 дней была использована у 40 больных (71%). Целенаправленное лечение назначалось на 2-3-й день 24 пациентам и на 4-5-е сутки – 8 больным. Карбапенемы в качестве стартовой терапии использовали только у 9 (16,1%) пациентов.

Полученные нами результаты демонстрируют, что осложненные ИМС являются второй по частоте причиной смерти после сердечно-сосудистой недостаточности (40%) в стационаре (19,6%). При этом в большинстве случаев данные состояния развиваются на фоне мочекаменной болезни. Адекватная антибактериальная терапия с использованием карбапенемов на старте пребывания тяжелых пациентов в условиях стационара назначается только в 16% случаев.

В настоящее время карбапенемы являются одним из наиболее надежных режимов монотерапии нозокомиальных инфекций. Убедительным подтверждением высокой микробиологической активности данной группы антибиотиков в отношении широкого спектра грамотрицательной и грамположительной флоры является их клиническая эффективность. Хочется верить, что объединение усилий санитарно-противоэпидемической службы и клинико-микробиологического мониторинга в стационаре положительно отразится на частоте назначения эффективной стартовой антибактериальной терапии.