

Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей

12 сентября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Клинический случай: как индивидуализировать современные клинические рекомендации к конкретному пациенту», объединившая ведущих отечественных специалистов в различных областях медицины для обсуждения актуальных вопросов диагностики и лечения хронической болезни почек (ХБП), а также ее взаимосвязи с кардиоваскулярной, эндокринной и инфекционной патологией. Более подробной информацией о тематике прошедшего мероприятия и проблеме инфекций мочевыводящих путей (ИМП) с нашим корреспондентом поделился главный детский нефролог Министрства здравоохранения Украины, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Дмитрий Дмитриевич Иванов.

? Какие цели Вы ставили перед собой, организовывая данный симпозиум? Удалось ли их достичь?

— Идея организации этой конференции возникла в связи с необходимостью разъяснения врачам нюансов практического применения современных рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний мочевыводящей системы в условиях рутинных и нестандартных клинических ситуаций. Благодаря особенному формату форума врачи самых различных специальностей — семейные врачи (59 человек), нефрологи (53 участника), эндокринологи (38 врачей), урологи, кардиологи, терапевты, патоморфологи (всего 182 участника) — смогли поделиться со слушателями опытом персонализации современных рекомендаций к нуждам конкретного больного, рассмотрев тонкости их использования на примере клинических случаев из собственной практики. Так, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор В.З. Нетяженко рассказал о сложностях, с которыми пришлось столкнуться специалистам в процессе лечения пациента с ХБП после проведения аортокоронарного шунтирования, осложнившегося острым повреждением почек; заведующий патологоанатомическим отделением Киевской городской больницы № 18 Я.А. Домбровский с позиции патоморфолога рассмотрел этиологические предпосылки и варианты развития такого состояния, как разрыв аорты. Кандидат медицинских наук Л.К. Соколова затронула проблему стратегии лечения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, кандидат медицинских наук М.Д. Иванова коснулась патоморфологических находок, которые могут быть обнаружены у пациентов с повреждением почек при сахарном диабете. Кроме того, заведующий кафедрой семейной медицины НМАПО им. П.Л. Шупика, профессор Л.В. Химион и доцент кафедры нефрологии и почечно-заместительной терапии С.А. Ротова рассмотрели вопросы диагностики и лечения люпус-нефрита с применением методов почечно-заместительной терапии, кандидат медицинских наук С.В. Куширенко остановилась на проблеме фокально-сегментарного гломерулосклероза, осветив все этапы развития заболевания, от дебюта до формирования ХБП V стадии, доктор медицинских наук, профессор Ю.Н. Гурженко представил клинический случай упорного течения хронического уретропростатита. Мой доклад в рамках симпозиума был посвящен вопросам фармакотерапии инфекционных заболеваний почек, мочевыводящих путей и, в частности, такой актуальной патологии, как хронический рецидивирующий цистит, в разрезе рекомендаций Европейской ассоциации урологов (2014). На мой взгляд, подобный формат конференции полностью себя оправдал и позволил практикующим врачам почерпнуть много полезной информации, подтверждением чему стало оживленное обсуждение между присутствующими вопросов, поднятых в ходе симпозиума, а также принятие ими активного участия в дискуссии.

? На прошедшем мероприятии особое внимание было уделено диагностике и лечению ИМП. Чем обусловлена актуальность этой проблемы и хронического цистита в частности?

— Эпидемиологические исследования последних лет указывают на то, что ИМП являются одними из самых частых инфекционных заболеваний. Так, на протяжении жизни 40-50% женщин сталкиваются с одним эпизодом ИМП, при этом около 30% из них страдают от рецидивирующих инфекций. Доказано, что ИМП оказывают значимое негативное влияние на качество жизни женщин, являясь причиной выраженного болевого синдрома и нарушения привычного ритма жизни пациенток, а лечение этих состояний сопряжено с существенными финансовыми затратами. Например, в США ИМП служат причиной более 7 млн случаев обращений к врачам ежегодно и 15% всех назначений антибактериальных препаратов.

Актуальность проблемы цистита связана не только с его широкой распространенностью (в США количество визитов к врачам в связи с циститом достигает 2 млн в год), но и склонностью к рецидивирующему течению и переходу заболевания в хроническую форму. По данным V.V. Rafalskiy и соавт. (2008), у 50% пациенток рецидивы цистита возникают чаще 3 раз в год, у 50% женщин рецидив развивается в течение 1 года (Т.М. Hooton, 1997), а у 27% женщин — в течение 6 мес после эпизода цистита (В. Foxman, 1990). Диагноз «хронический цистит» устанавливается пациентам при подтверждении ≥ 2 обострений за 6 мес или ≥ 3 таких случаев в течение 1 года. Сегодня с проблемой хронического цистита сталкиваются около 10% представительниц женского пола, в т. ч. женщины в постменопаузе, беременные, пациентки с сахарным диабетом и резистентностью к антибиотикам.

? На чем базируется диагностика острого цистита?

— Прежде всего, необходимо детально проанализировать жалобы пациента и анамнез заболевания. Для острого неосложненного цистита характерны дизурия, частая резкая боль в надлобковой области на фоне отсутствия симптомов поражения мочевыводящей системы на протяжении предшествующих 4 нед. В анализе средней порции мочи при этом должна обнаруживаться лейкоцитурия (>10 лейкоцитов/ мм^3 при $>10^7$ колониеобразующих единиц уропатогенов). Сочетание данных симптомов и изменений в моче при условии исключения патологии со стороны половых органов (согласно результатам гинекологического осмотра и ультразвукового исследования) и инфекций, передающихся половым путем, позволяет врачу констатировать наличие острого цистита.

? Какие возбудители чаще всего вызывают развитие инфекционного процесса в нижних отделах мочевыводящей системы, в частности цистита?

— В соответствии с результатами различных исследований (ARESC, EARSS и др.),

ключевую роль в развитии неосложненных ИМП, в т. ч. цистита, играет *E. coli*. На долю этого возбудителя приходится 75% всех случаев неосложненных инфекций нижних отделов мочевыводящей системы. Также этиологически значимыми патогенами являются *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, бактерии рода *Enterococcus*, *Pseudomonas* (15%), *Staphylococcus saprophyticus* (6%) и другие микроорганизмы (4%).

? Расскажите о тактике лечения пациентов с острым циститом.

— При неосложненном остром цистите короткий курс антибактериальной терапии обеспечивает быстрое устранение симптомов и эрадикацию возбудителя, ассоциируется с небольшими финансовыми затратами, хорошей переносимостью и приверженностью пациентов к лечению, а также минимальным влиянием на микрофлору организма. Только вовремя начатое лечение адекватной дозой антибиотика, который имеет достаточную активность против наиболее частых возбудителей ИМП, снижает вероятность селекции резистентных штаммов уропатогенов. Средствами выбора стартовой терапии и лечения рецидивов цистита, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2014), являются фосфомицин, антибиотик фторхинолонового ряда и нитрофурантоин. При невозможности использования рекомендуемых препаратов средствами выбора считаются β -лактамные антибиотики: цефалоспорины II-III поколения или ингибиторзащищенные ампициллины.

Необходимо отметить, что в настоящее время частота назначений противомикробных препаратов фторхинолонового ряда при ИМП является достаточно высокой. При этом появляется все больше данных об устойчивости основного возбудителя ИМП (*E. coli*) к действию этого класса лекарственных средств. В частности, М.І. Garcia-Rodríguez и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты исследования, организованного для определения чувствительности 2724 уропатогенов, выделенных в 9 регионах Испании в 2002 г., и 3013 штаммов, идентифицированных в 2004 г., к противомикробным средствам. Тестируемыми антибиотиками были фосфомицин, амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефуроксим, пипемидиновая кислота, ципрофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, нитрофурантоин. В обоих исследованиях *E. coli* была основным патогеном, за которым следовали *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*. *Enterococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae* и *Staphylococcus saprophyticus* диагностировались в качестве ведущих грамположительных возбудителей. Около 31-32% штаммов в 2002 и 2004 гг. были чувствительны ко всем тестируемым антибиотикам. Около 40% штаммов *E. coli* отличались устойчивостью к одному препарату, 21-24% — к двум антибиотикам, а 35% штаммов в 2002 г. и 37% в 2004 г. были резистентны к двум и более классам противомикробных средств. Наименьший уровень антибиотикорезистентности *E. coli* проявляла к фосфомицину, цефиксиму и нитрофурантоину. В то же время



Д.Д. Иванов

наибольшая устойчивость к противомикробным препаратам была зафиксирована при использовании амоксициллина, ко-тримоксазола и ципрофлоксацина.

? Учитывая рост резистентности *E. coli* к фторхинолоновым антибиотикам и ингибиторзащищенным ампициллинам, какие препараты более предпочтительны для лечения пациентов с циститом?

— В качестве разумной альтернативы фторхинолоновым антибактериальным средствам в лечении неосложненного цистита следует рассматривать цефалоспориновые антибиотики III поколения, в частности цефиксим (на фармацевтическом рынке Украины появился высококачественный препарат Цефорал Солютаб производства компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»). Выбор цефиксима (Цефорал Солютаб) обусловлен тем, что его действующее вещество отличается устойчивостью к действию β -лактамаз, продуцируемых многими грамположительными и грамотрицательными бактериями, является слабым индуктором хромосомных цАМФ- β -лактамаз *Enterobacter spp.*, а также обладает выраженной активностью в отношении *E. coli*, продуцирующей плазмидные β -лактамазы широкого и расширенного спектра. При этом цефиксим способен накапливаться в моче, создавая концентрации, во много раз превышающие минимальную подавляющую концентрацию для большинства микроорганизмов, вызывающих ИМП. Необходимо подчеркнуть, что спустя 12-24 ч после приема, содержание препарата в моче остается высоким, превышая во много раз минимальную подавляющую концентрацию для *E. coli*. Помимо эффективности цефиксим обладает более благоприятным профилем безопасности в отношении сердечно-сосудистой, нервной и гепатобилиарной систем по сравнению с фторхинолоновыми антибиотиками. Кроме этого, на фоне приема последних повышается риск развития сухожилый / формирования тендовагинита, отсутствующий при применении цефиксима. Наряду с высоким уровнем качества препарата Цефорал Солютаб, в производстве которого используются субстанции, соответствующие требованиям Европейской Фармакопеи, это лекарственное средство выгодно отличается от других антибиотиков удобством приема. Это достигается за счет использования технологии Солютаб (диспергируемой формы таблеток), благодаря которой таблетку Цефорала Солютаб можно растворить в воде или проглотить целиком в зависимости от ситуации и личных предпочтений больного. При этом независимо от выбранного способа приема фармакокинетические свойства и клиническая эффективность лекарственного препарата остаются неизменными. Благоприятный профиль безопасности и переносимости Цефорала Солютаб позволяет рекомендовать его в качестве средства выбора для лечения острого цистита у беременных, а также альтернативного препарата в терапии бессимптомной бактериурии у данного контингента пациенток.

Таким образом, в условиях роста резистентности уропатогенов к фторхинолонам и ингибиторзащищенным ампициллинам цефалоспорины III поколения являются рациональной альтернативой этим группам препаратов в лечении неосложненных ИМП и, в частности, острого и рецидивирующего цистита. Современный цефалоспорин Цефорал Солютаб обладает рядом значимых преимуществ: высокой

активностью против внебольничных штаммов *E. coli*, низким потенциалом селекции резистентных штаммов, способностью создавать высокие концентрации действующего вещества в моче и почечной паренхиме, отличается безопасностью применения во время беременности, минимальной кратностью, удобством и многообразием способов приема.

Тем не менее, учитывая особенности течения заболевания и высокий риск развития рецидива инфекции, следует помнить о том, что зачастую лечение только острого эпизода цистита оказывается недостаточно для предупреждения рецидивов заболевания. Из-за отсутствия в моче неспецифических защитных веществ (лизоцима, пропердина), наличия ряда генетических особенностей организма и половых контактов риск реинфицирования после проведения терапии острого цистита остается достаточно высоким, что приводит к рецидиву заболевания у 25% женщин уже в течение 1 года после первого эпизода ИМП.

Какие факторы увеличивают вероятность перехода острой формы цистита в хроническую?

— Основные причины, обуславливающие хронизацию течения цистита, могут быть разделены на 2 группы: биологические и поведенческие. К первой относятся ИМП в анамнезе, сахарный диабет, врожденные аномалии развития мочевыделительной системы, обструкция мочевыводящих путей, недержание мочи, ко второй — активная половая жизнь, использование влагалищных диафрагм, спермицидов, недавнее применение антибиотиков. Кроме этого, переход острой формы заболевания в хроническую может быть связан с дефицитом эстрогенов, урологическими нарушениями, детрузорно-сфинктерной диссинергией.

Как можно предупредить развитие рецидива цистита?

— В настоящее время применение антибиотиков с целью профилактики рецидива цистита

все чаще отходит на второй план. Это связано с тем, что повторное назначение антибактериальных препаратов в качестве превентивной меры не только наносит сопутствующий ущерб здоровью человека, приводит к развитию нарушений в работе различных органов и систем организма, но и способствует формированию антибиотикорезистентности основных патогенов и усилению их вирулентности, а также ассоциируется со значительными финансовыми затратами. В связи с этим в Европейских рекомендациях по лечению урологических инфекций указано, что первоочередное значение в профилактике ИМП имеют меры, не связанные с использованием антибиотиков, тогда как противомикробные средства в качестве профилактического лечения следует применять только при неэффективности этих мер. В обновленной в 2014 г. версии рекомендаций отмечено, что увеличение во всем мире резистентности *E. coli* к триметоприму ставит под сомнение целесообразность назначения этого средства в сочетании с/без сульфаниламида в целях профилактики ИМП. Кроме того, введен ряд ограничений на долгосрочное использование нитрофурантоина в рамках профилактики ИМП в связи с редкими, но тяжелыми побочными эффектами со стороны легких и печени. В связи с этим современный подход к профилактике рецидивов ИМП без использования антибиотиков подразумевает назначение большим пробиотиков, гормональных средств (у женщин в постменопаузе), сока клюквы и иммуноактивных препаратов.

Согласно имеющимся данным, бактерии семейства лактобацилл способны размножаться в урогенитальном тракте, тем самым вытесняя патогенные микроорганизмы. Существуют доказательства того, что использование пероральных форм лактобактерий предотвращает рецидивы ИМП у женщин в постменопаузальном периоде. В целом применение препаратов, содержащих штаммы GR-1 и RC-14 лактобактерий, может быть рекомендовано для профилактики рецидивов ИМП. Несмотря на отсутствие фармакологических данных, единичные и малодокладательные клинические исследования,

предполагается, что ежедневное употребление продуктов из клюквы, содержащих минимум 36 мг проантоцианидина А, может быть полезным для профилактики рецидивов ИМП у женщин.

Следует отметить, что в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов высокоэффективным средством неантибактериальной профилактики рецидивов ИМП является иммуноактивный препарат Уро-Ваксом. В состав Уро-Ваксома входит лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов наиболее частого возбудителя ИМП — *E. coli*.

Как действует препарат Уро-Ваксом?

— После приема 1 капсулы препарата внутрь в желудочно-кишечном тракте происходит активация макрофагов и дендритных клеток, расположенных в зоне пейеровых бляшек. Это приводит к стимуляции Т- и В-лимфоцитов, последующей циркуляции клеток иммунной системы по кровеносному и лимфатическим сосудам вплоть до их поступления в мочевыводящие пути, в результате чего в слизистой оболочке мочевого пузыря усиливается продукция эндогенного интерферона и специфических антител, подавляющих размножение возбудителей в мочевом пузыре и повышающих защитные свойства слизистой оболочки. Таким образом, механизм действия препарата Уро-Ваксом заключается в активации как приобретенного, так и врожденного звена иммунитета, что позволяет рассматривать этот препарат как неспецифический иммуномодулирующий агент.

По данным J. Gilbert (2011), применение Уро-Ваксома приводит к значительному повышению уровня сывороточных иммуноглобулинов классов А и G (IgA и IgG) ко всем 18 антигенам *E. coli*, появлению перекрестной активности секреторных IgA и IgG в отношении других штаммов и видов бактериальных патогенов, выделенных при ИМП. Поэтому препарат Уро-Ваксом может обеспечивать защиту от более широкого спектра возбудителей ИМП, чем те вещества, которые входят в его состав.

Удалось ли подтвердить профилактическую ценность препарата Уро-Ваксом в ходе клинических исследований?

— Опубликованные клинические исследования эффективности этого препарата в качестве средства профилактики рецидивов цистита насчитывают наблюдения более чем за 2 тыс. пациентов. В частности, С.С. Schulman и соавт. (1993) показали, что на фоне приема пациентами Уро-Ваксома регистрировалось снижение частоты использования антибиотиков по сравнению с плацебо на протяжении 6 мес исследования. Уро-Ваксом достоверно уменьшал среднюю длительность приема антибиотиков на 36% во время лечения (до 3 мес) и на 67% после его окончания. Позже Н.В. Bauer и соавт. (2005) продемонстрировали способность этого препарата достоверно снижать частоту рецидивов ИМП на 34% через 12 мес (при приеме Уро-Ваксома в течение 3 мес, перерыве и затем приеме препарата каждые первые 10 дней последующих 3 мес). Наиболее полное представление об эффективности Уро-Ваксома было составлено после опубликования результатов метаанализа К.Г. Naber и соавт. (2009), включившего 5 рандомизированных плацебо контролируемых исследований (n=1000) длительностью 6-12 мес. Согласно полученным данным, Уро-Ваксом превосходил плацебо в отношении уменьшения количества рецидивов ИМП в среднем на 40%, снижения частоты дизурии на 52%, лейкоцитурии на 47% и бактериурии на 33% через 6 мес лечения. При этом переносимость Уро-Ваксома и плацебо была сопоставимой.

Учитывая результаты проведенных исследований, наш собственный клинический опыт, можно с уверенностью говорить о том, что Уро-Ваксом является эффективным и долгоданным для Украины средством профилактики рецидивов ИМП, обеспечивающим надежную защиту мочевыводящих путей от реинфицирования на протяжении 3-12 мес.

Подготовил **Антон Пройдак**



ДАЙДЖЕСТ

Карбимазол ингибирует синтез белка и защищает нервные клетки от гипоксии в исследовании in vitro

Недостаток кислорода при ишемическом или геморрагическом инсульте приводит к истощению запасов АТФ в клетках, нарушению ионного гомеостаза последних, деполяризации мембран и развитию эксайтотоксичности (патологического процесса, который приводит к повреждению и гибели нейронов). Перспективной концепцией снижения риска гипоксического поражения нервной клетки является восстановление ее энергетических запасов с помощью лекарственных средств.

Целью данного исследования было изучить возможное снижение гипоксического повреждения SK-N-SH клеток и первичных нейронов коры головного мозга под влиянием карбимазола.

Как показали результаты исследования, карбимазол индуцирует ингибиторное фосфорилирование фактора элонгации трансляции-2 (eEF2) эукариотической клетки, что приводит к существенному подавлению синтеза белка. Ингибирование трансляции, в свою очередь, приводит к значительной экономии энергетических запасов, сохраняя концентрации АТФ в клетках с недостатком

кислорода и уменьшая их гипоксическое повреждение. Фосфорилирование eEF2 регулировалось АМФ-активированной протеинкиназой и eEF2-киназой. Карбимазол также индуцировал умеренное поступление кальция и кратковременное повышение концентрации цАМФ. С целью определения степени снижения гипоксического повреждения при ограниченных запасах АТФ клетки на фоне ингибирования трансляции использовались анизомицин и циклогексимид (репрессоры трансляции). Эти вещества также сохраняют концентрации АТФ в SK-N-SH клетках при недостатке кислорода и снижают гипоксическое повреждение нейронов.

В совокупности вышеописанные данные подтверждают причинно-следственную связь между фармакологическим ингибированием синтеза белка и эффективным протекторным действием по отношению к нейронам в условиях гипоксии, которое достигается за счет сохранения необходимых энергетических метаболитов. Более того, результаты исследования свидетельствуют, что карбимазол может стать компонентом для разработки новых органопротекторных препаратов, а его химическая структура может предопределить вектор поиска новых соединений с аналогичным терапевтическим потенциалом.

Lehane C. et al. Carbimazole is an inhibitor of protein synthesis and protects from neuronal hypoxic damage in vitro J Pharmacol Exp Ther. 2013 Dec; 347 (3): 781-793.

Подготовил **Игорь Кравченко**

Еспа-карб

КАРБИМАЗОЛ

Новий в Україні препарат для лікування гіпертиреозу

- Доведена ефективність*
- Сприятливий профіль безпечності
- Можливість гнучкого підбору дозування
- Багаторічний досвід застосування в Європі



* Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism (Review). Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Brown JS. The Cochrane Library 2010, Issue 1. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників. Представництво в Україні: 02002, Київ, вул. Р. Окіної, 117. www.esparma.com.ua