

Литература

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Н. Новгород: НГМА, М.: Медицинская книга, 2004. 416 с.
2. Актуальные проблемы неонатологии / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 448 с.
3. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. М.: Медицина, 2000. 288 с.
4. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная не-

достаточность и инфекция. М., 2004. 494 с.

5. Перинатальные инфекции: практич. пособие / под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. М.: МИА, 2005. 318 с.
6. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. М.: Медицина, 2003. 423 с.
7. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): практич. руководство. СПб.: Элби СПб., 2002. 352 с.

Рациональная антибактериальная терапия амбулаторных инфекций мочевыводящих путей с учетом данных по резистентности основных уропатогенов в России

В.В. Рафальский, И.В. Малев,
И.М. Рохликов, А.В. Деревицкий

ГОУВПО Смоленская государственная
академия Росздрава

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одной из самых частых бактериальных инфекций в амбулаторной практике. Анализ отечественных данных, полученных в исследовании СОНАР, по распространенности неосложненных ИМП свидетельствует о том, что один эпизод цистита уже к возрасту 18–20 лет развивается у 20 % девушек, а с течением времени его распространенность возрастает. Более того, данные исследования СОНАР подтверждают широкую распространенность рецидивирующих форм ИМП, прежде всего цистита [1, 2].

У пациентов, обращающихся за амбулаторной помощью, чаще встречаются неосложненные ИМП, которые в большей степени поражают женщин, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями, ведущими к более легкому, по сравнению с мужчинами, инфицированию мочевыводящих путей микрофлорой кишечника. Этиология неосложненных ИМП (цистит, пиелонефрит) мониторируется во многих странах и при проведении международных микробиологических проектов. На протяжении последних десятилетий она принципиально не меняется – 70–95 % случаев ИМП вызывают *E. coli*, реже, в 5–20 % случаев, встречаются *K. pneumoniae*, *S. saprophyticus* [3]. Необходимо отметить, что значение *S. saprophyticus* как возбудителя ИМП в настоящее время широко обсуждается и признается далеко не всеми учеными. Прежде всего это связано со зна-

чительной вариабельностью частоты выделения этого возбудителя от 1 до 12 % в разных странах и разных исследованиях. Иногда ИМП могут вызываться другими энтеробактериями – протейями, серрациями и другими, энтерококками, синегнойной палочкой. Общей закономерностью является снижение доли в структуре возбудителей кишечной палочки, а также расширение спектра возбудителей при осложненных и нозокомиальных ИМП. Тем не менее, для формирования представления о состоянии устойчивости уропатогенов к антибиотикам прежде всего необходимо анализировать данные по резистентности *E. coli*.

Во многих странах мира в последние годы отмечается тенденция к значительному повышению устойчивости микрофлоры к ко-тримоксазолу и ампициллину [4, 5]. Данные по устойчивости уропатогенов к антибиотикам важны, в первую очередь, для рационального эмпирического выбора терапии. Было показано, что при использовании ко-тримоксазола для терапии неосложненных ИМП, вызванных устойчивыми к этому антибиотику штаммами *E. coli*, клиническая и микробиологическая эффективность терапии снижается в два раза [2]. Считается, если уровень резистентности уропатогенных штаммов *E. coli* к антибиотикам составляет в регионе более 10–20 %, то это является предпосылкой ограничения его использования как препарата выбора [6].

Несмотря на то что в мире выполнено достаточно большое количество исследований по изучению резистентности разных форм ИМП к антимикробным препаратам (АП), использовать прямую данные подобных исследований в России нельзя. Такое ограничение обусловлено, прежде всего, значительными отличиями в чувствительности уропатогенов к АП в разных странах. Например, частота выделения уропатогенной кишечной палочки, резистентной к ко-тримоксазолу в Европе, между отдельными странами может отличаться в несколько раз. В связи с этим для рационального выбора антибактериальной терапии ИМП необходимо использовать локальные данные по устойчивости уропатогенов.

В течение последних 9 лет НИИ антимикробной химиотерапии и кафедра клинической фармакологии СГМА в сотрудничестве с ведущими урологическими клиниками Российской Федерации проводит мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей ИМП. В 2006 г. закончена обработка данных последнего исследования – UTIAP-III, которое проводилось в 2004–2005 гг. в 9 городах Российской Федерации (Владивосток, Казань, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Смоленск, Санкт-Петербург, Томск, Челябинск). UTIAP-III являлось многоцентровым проспективным эпидемиологическим исследованием, в которое включали взрослых пациентов с клиникой инфекции верхних или нижних отделов мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит). ИМП расценивалась как неосложненная при наличии следующих критериев: женский пол; возраст 18–55 лет; отсутствие перечисленных ниже заболеваний или состояний: аномалии развития, стриктуры, обструкции моче-

Доверие исходит из опыта

НОЛИЦИН®

таблетки
норфлоксацин



15 лет
успеха

95% опрошенных врачей
признают высокое качество и
эффективность Нолицина,
считая его лучшим! *

* Data on file, KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.
COMCON-Pharma (MEDIQ April 2005).

Показания: Острые и хронические инфекции мочевыводящих путей.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к препарату и другим хинолоновым препаратам, беременность и кормление грудью, дети в период роста. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту врача.
Упаковка: 10 и 20 таблеток по 400 мг.

Регистрационное удостоверение ПН⁰13660/01-2002

За более подробной информацией обращайтесь в представительство.

Представительство в РФ

123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5
Тел.: (495) 739 6600. Факс: (495) 739 6601. E-mail: info@krka.ru www.krka.ru



выводящих путей; мочекаменной болезни; сахарного диабета; иммунодефицита; оперативных или диагностических вмешательств на мочевыводящих путях, установленных мочевых катетеров. В исследование включали пациентов старше 18 лет, у которых на момент обращения имела место клиническая картина инфекции верхних или нижних мочевыводящих путей и рост возбудителя в диагностическом титре. Чувствительность к антибактериальным препаратам изучали методом разведения в агаре и определением минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Всего в исследование было включено 857 пациентов: 805 женщин (93,9 %) и 52 мужчины (6,1 %). Средний возраст пациентов составил $49,6 \pm 18,9$ лет. Соотношение мужчин и женщин – 1:15,5. Основной нозологической формой у амбулаторных пациентов с ИМП является хронический пиелонефрит (46,5 %), на втором месте находится острый цистит (31,9 %), на третьем – хронический цистит (11,1 %), на четвертом – острый пиелонефрит (8,1 %). Неосложненные ИМП составили 40,6 %, осложненные – 39,9 %, в 19,5 % случаев уточнить характер инфекции было невозможно.

В ходе исследования анализировалась доля различных нозологий, составляющих ИМП в амбулаторных условиях. Основной нозологической формой у амбулаторных пациентов с ИМП является хронический пиелонефрит (46,5 %), на втором месте находится острый цистит (31,9 %), на третьем – хронический цистит (11,1 %), на четвертом – острый пиелонефрит (8,1 %). Факторами, наиболее часто осложняющими течение амбулаторных ИМП, являлись: мочекаменная болезнь – 28 % всех случаев осложненных ИМП, сахарный диабет – 13,5 %, анатомические аномалии почек и мочевых путей – 5,1 %, кисты почек, поликистоз почек – 4,3 %. Наиболее часто в амбулаторных условиях наблюдаются пациенты с легкими и среднетяжелыми ИМП (35,4 % и 46,3 % соответственно). Тяжелое течение ИМП в амбулаторных условиях имело место в 1,9 % случаев.

Структура возбудителей осложненных и неосложненных ИМП представлена в табл. 1.

Данные микробиологического исследования свидетельствуют о том, что возбудителями ИМП у амбулаторных больных являются в основном представители семейства *Enterobacteriaceae* (табл. 1). При этом наиболее частым уропатогеном является *E. coli*, которая встречается у 71,1 % пациентов с колебаниями от 50 % до 75,9 % в зависимости от формы ИМП.

Другие уропатогены встречаются значительно реже. Так, *K. pneumoniae* обнаружена у 7,4 %, *P. aeruginosa* – у 1,9 %, *P. mirabilis* – у 2,6 %, *S. epidermidis* – у 2,9 %, *E. cloacae* – 1,2 %, *Staphylococcus* spp. – у 2,5 % пациентов (табл. 2). Частота выделения других возбудителей не превышала 1 %. Выявлены определенные особенности осложненных форм ИМП по структуре основных уропатогенов по сравнению с неосложненными формами. Во-первых, установлено снижение доли *E. coli* в структуре возбудителей (73,9 % в сравнении с 65 %), во-вторых, расширение спектра возбудителей за счет увеличения доли *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Pseudomonas* spp.

Как видно из таблицы, возбудителями неосложненных ИМП у амбулаторных больных являются в основном представители семейства *Enterobacteriaceae*. При этом наиболее частым уропатогеном является *E. coli*, которая встречается у 73,9 % пациентов. Другие уропатогены встречаются значительно реже. Так, *K. pneumoniae* обнаружена у 6,4 %, *E. faecalis* – у 4,4 %, *S. epidermidis* – у 4,1 %, *Staphylococcus* spp. – у 3,4 % пациентов. Частота

Таблица 1. Структура возбудителей осложненных и неосложненных форм амбулаторных ИМП (n = 257)

Возбудитель	Неосложненные ИМП, %	Осложненные ИМП, %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,7	0,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,7	2,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,4	4,7
<i>Enterococcus</i> spp.	1	1,3
<i>Escherichia coli</i>	73,9	65
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,4	9,4
<i>Morganella morganii</i>	–	0,4
<i>Proteus mirabilis</i>	2	3
<i>Proteus vulgaris</i>	0,7	0,4
<i>Providencia rettgeri</i>	–	0,9
<i>Providencia</i> spp.	–	0,4
<i>Providencia stuartii</i>	–	0,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	4,7
<i>Pseudomonas putida</i>	–	0,4
<i>Serratia marcescens</i>	0,3	1,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4,1	1,7
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1,4	–
<i>Staphylococcus</i> spp.	3,4	1,7

выделения других возбудителей не превышала 2 %. Таким образом, кишечная палочка сохраняет свою роль основного возбудителя осложненных и неосложненных ИМП в России. Как было показано в более ранних исследованиях [8], частота выделения этого возбудителя составляет 70–80 % и в 7–10 раз превышает частоту выделения других уропатогенов. Эта особенность амбулаторных ИМП позволяет при оценке устойчивости возбудителей и при выборе наиболее активных препаратов ориентироваться на уровень резистентности преимущественно одного возбудителя – *E. coli*.

Учитывая, что особенности чувствительности уропатогенов, выделенных у пациентов с осложненными и неосложненными ИМП, отличаются, данные по этим формам ИМП приводятся раздельно. Наибольший интерес представляют данные по устойчивости *E. coli* как в случае неосложненных ИМП, так и в случае осложненных ИМП (табл. 2). Как видно из таблицы, у пациентов с неосложненными ИМП отмечается высокая частота выделения нечувствительных штаммов *E. coli* к ампициллину (33,9 %) и ко-тримоксазолу (19,4 %). Относительно высокий уровень резистентности к нефторированным хинолонам – 8,9–15 %. Высокой активностью обладали фторированные хинолоны, пероральные цефалоспорины, нитрофурантоин, частота выделения нечувствительных штаммов соответственно 4,8, 0–0,8 и 0 %. Несколько более низкой активностью обладает амоксициллин/клавуланат, нечувствительные штаммы были выделены в 12,1 %.

У пациентов с осложненными ИМП также имеет место высокая частота выделения нечувствительных штаммов *E. coli* к ампициллину (35,9 %) и ко-тримоксазолу (20 %). Принципиальным отличием по профилю антибиотикорезистентности осложненных ИМП является высокая частота выделения штаммов, устойчивых как к нефторированному (20 %), так и фторированному хинолонам (16,8 %). У пациентов с осложненными ИМП отмечается более низкая активность пероральных цефалоспоринов и нитрофурантоина, нечувствительные штаммы выделялись в 1,4–7,7 % и 8,6 % соответственно.

Результаты изучения устойчивости *E. coli*, выделенной от пациентов с неосложненными ИМП в России, выявили такие же закономерности, как и в предыдущие годы [8, 9]. Существующие антимикробные препараты можно разделить на три группы. К первой группе относятся антибиотики, уровень резистентности к которым превышает

Таблица 2. Частота выделения нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) штаммов *E. coli* у пациентов с амбулаторными ИМП

Антимикробный препарат	Неосложненные ИМП, %	Осложненные ИМП, %
Ампициллин	33,9	35,9
Ко-амоксиклав	12,1	12,7
Цефуросим	0,8	7,7
Цефтибутен	0	1,4
Налидиксовая к-та	8,9	20
Норфлоксацин	4,8	16,8
Ципрофлоксацин	4,8	16,8
Левифлоксацин	4,8	16,8
Нитрофурантоин	0	8,6
Ко-тримоксазол	19,4	20

20 %, – ампициллин и ко-тримоксазол. Согласно сложившимся в настоящее время критериям, такие препараты не могут рассматриваться как препараты выбора для терапии амбулаторных ИМП [6]. Выявление высокого уровня резистентности уропатогенной *E. coli* к ко-тримоксазолу и ампициллину у амбулаторных пациентов в России явилось отражением тенденции, характерной для многих стран. Например, в США за период с 1989–91 гг. по 1995–97 гг. частота выделения устойчивых к ампициллину и ко-тримоксазолу штаммов возросла с 29 и 7 % до 35 и 18 % соответственно [4, 5]. Аналогичные данные получены в европейских странах и Канаде [4, 10].

Во вторую группу препаратов можно отнести антибиотики, обладающие высокой микробиологической активностью в отношении основных возбудителей амбулаторных неосложненных ИМП (в первую очередь *E. coli*), – фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин), цефалоспорины II–III поколения (цефуросим, цефтибутен), нитрофурантоин. Не все из перечисленных антимикробных препаратов, несмотря на высокую микробиологическую активность, имеют одинаковое клиническое значение для терапии неосложненных ИМП. Кроме уровня резистентности в регионе, необходимо учитывать такие характеристики антибиотиков, как безопасность и переносимость, фармакокинетический профиль, доказанная в клинических испытаниях эффективность препарата. Так, широкое применение нитрофурантоина для терапии неосложненных ИМП ограничивается высокой частотой серьезных нежелательных реакций на этот препарат, в первую очередь со стороны легких [13].

Высокой активностью против *E. coli*, выделенной у пациентов с неосложненными ИМП, обладают цефалоспорины II–III поколения (цефуросим и цефтибутен). В то же время β-лактамы, в целом, менее эффективны при терапии ИМП по сравнению со фторхинолонами, так как при их введении достигаются более низкие концентрации в моче [6]. Именно поэтому β-лактамы антибиотика нельзя использовать для терапии ИМП короткими курсами (3–5 дней). Кроме того, пероральные цефалоспорины существенно дороже фторхинолонов.

В третью группу можно отнести препараты, уровень резистентности к которым является промежуточным, примитивные хинолоны и амоксициллин/клавуланат. Резистентность уропатогенных *E. coli* к ранним («примитивным») хинолонам, налидиксовой и пипемидиновой кислотам в России относительно низкая (8,9 %), однако в два раза превышает уровень резистентности к фторированным хинолонам – норфлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину. Ранние хинолоны необходимо принимать не реже 4 раз в сутки для создания достаточных концентраций в моче, что резко снижает комплаентность пациентов к этим уросептикам. Сравнительные клинические испытания, проведен-

ные у пациентов с неосложненными ИМП, выявили достоверно более высокий микробиологический эффект и лучшую переносимость фторхинолонов (норфлоксацин) по сравнению с ранними хинолонами (налидиксовая кислота) [8]. Учитывая угрозу роста антибиотикорезистентности в целом и к возбудителям ИМП в частности, необходимо принимать во внимание свойство ранних хинолонов индуцировать развитие резистентности не только к самым ранним хинолонам, но и к фторхинолонам.

Таким образом, с учетом данных по активности антимикробных препаратов *in vitro*, а также данных по их сравнительной эффективности и безопасности, препаратами выбора при амбулаторных инфекциях ИМП являются классические фторхинолоны (норфлоксацин, цiproфлоксацин), а препаратами второй линии – нитрофурантоин, пероральные цефалоспорины, ко-амоксиклав.

Литература

1. Romanenkova O., Rafalskiy V., Chemesov S. et al. Epidemiology of acute cystitis: the first Russian multicenter study. 5th European congress of chemotherapy and infections, 1–4 April 2006, Nice, France.
2. Raz R., Chazan B., Kennes Y., Colodner R., Rottenstreich E., Dan M., Lavi I., Stamm W. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens // Clin. Infect. Dis., 2002; 34(9): 1165–9.
3. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // Infect. Dis. Clin. North. Am., 1997; 11 (3): 551–81.
4. Kahlmeter G. An International Survey of the Antimicrobial Susceptibility of pathogens from Uncomplicated Urinary Tract Infections: the ECO-SENS Project // J Antimicrob. Chemother., 2003; 51 (1): 69–76.
5. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C., Jones M.E., Sahn D.F. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States // Antimicrob. Agents Chemother., 2002; 46 (8): 2540–5.
6. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., Johnson J.R., Schaeffer A.J., Stamm W.E. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA) // Clin. Infect. Dis., 1999; 29(4): 745–58.
7. NCCLS Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard, 6th ed, 2002; 20: 1–45.
8. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I и UTIAP-II // Урология. 2004. № 2. С. 13–17.
9. Рафальский В.В. Обоснование выбора антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей / Дисс. д-ра мед. наук. Смоленск, 2004. 427 с.
10. Mazzulli T., Sarabia A., Marshall W. et al. Susceptibility of Community Urinary Tract Isolates to Commonly Used Oral Antimicrobial Agents. 42nd ICAAC Abstract, San Diego, California, September 27–30, 2002. Abstract C2–318.
11. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П., Карпов О.И., Кузин В.Б., Лещенко И.В. и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. № 3. С. 74–81.
12. Андреева И.В., Рачина С.А., Петроченкова Н.А., Галкин Д.В., Горенкова Е.В. и др. Самостоятельное применение антимикробных препаратов населением: результаты многоцентрового исследования // Клиническая фармакология и терапия. 2002. № 3. С. 15–26.
13. Jick S.S., Jick H., Walker A.M., Hunter J.R. Hospitalizations for pulmonary reactions following nitrofurantoin use // Chest, 1989; 96 (3): 512–5.
14. Hooton T.M., Scholes D., Gupta K., Stapleton A.E., Roberts P.L., Stamm W.E. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial // JAMA 2005; 293: 949–55.

Диагностика и лечение урогенитального кандидоза

А.М. Савичева

ГУ НИИАГ им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

Урогенитальный кандидоз – это заболевание слизистых оболочек гениталий, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Кандидоз встречается часто, и около 75 % всех женщин переносят в своей жизни хотя бы один эпизод этого заболевания. Кандидоз не является ИППП, но может свидетельствовать об изменениях иммунного и/или гормонального статуса. Следует подчеркнуть, что около 20 % здоровых женщин являются носителями дрожжеподобных грибов во влагалище, что не требует лечения.

Этиология

Дрожжеподобные грибы *Candida* относятся к семейству *Cryptococcaceae* несовершенных грибов *Deuteromycetes*, так как не имеют половых форм размножения и половых спор. Морфологически они являются одноклеточными организмами, клетки имеют круглую или овальную форму, а также образуют при линейном расположении почкующихся элементов нитевидные формы – гифы и псевдогифы. Как все эукариоты, грибы рода *Candida* имеют оформленное ядро, иногда не-

сколько ядер. Клетка окружена клеточной стенкой, содержащей хитин и целлюлозу. Величина дрожжевой клетки – 3–4 мкм, псевдогифов – 5–10 мкм. Кроме псевдогифов кандиды могут образовывать истинные гифы, которые имеют параллельные стенки и септы, в то время как псевдогифы на концах суживаются.

При исследовании вагинального отделяемого наиболее часто выделяют вид *Candida albicans* (около 90 %), а также и другие виды этого рода – *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* и грибы рода *Torulopsis* – *Torulopsis glabrata*. В настоящее время *T. glabrata* признаны нормальной составной частью влагалищного биоценоза.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* – это условно патогенные, бесспорные диморфные грибы, являющиеся факультативными анаэробами. Они хорошо переносят высушивание и замораживание. Они размножаются многополярным почкованием. При инвазии тканей грибами рода *Candida* они часто трансформируются в тонкие нитевидные формы, образующая псевдомицелий, который формируется в результате незавершенного почкования вытянутых дрожжевых клеток. При этом сформировавшаяся дочерняя клетка сохраняет связь с материнской за счет узкого перешейка.

Грибы рода *Candida* обнаруживают в воздухе, почве, на овощах, фруктах, кондитерских изделиях. Они являются представителями нормальной микрофлоры кишечника, слизистой оболочки рта, наружных гениталий и зон, прилегающих к естественным отверстиям, которые связаны с естественными резервуарами грибов рода *Candida*. Так, носительство грибов рода *Candida* на слизистой оболочке рта имеют около 50 % клинически здоровых лиц. Небольшое количество дрожжевых клеток в стуле (от 100 до 1000 на 1 г каловой массы) обнаруживают у клинически здоровых лиц. На остальных участках кожи и в бронхиальном тракте у здоровых лиц они высеваются редко и в