



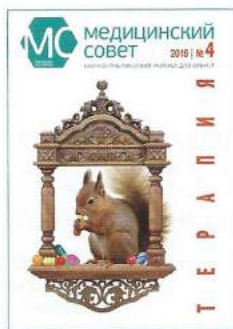
МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | № 4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Т Е Р А П И Я



№4 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ	4	А.В. ЛЕПЕХИН, Е.Н. ИЛЬИНСКИХ, Л.В. ЛУКАШОВА, Е. В. ЗАМЯТИНА, Е.В. ПОРТНЯГИНА, Н.С. БУЖАК, Н.Н. ПУЧКОВА Новые подходы к экстренной профилактике и лечению вирусных инфекций на примере клещевого энцефалита и гриппа	82
■ КАРДИОЛОГИЯ		■ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ	
Н.М. САВИНА, Б.А. СИДОРЕНКО Влияние статинов на содержание холестерина липопротеинов низкой плотности и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Какой препарат выбрать?	10	Е.В. ЯНИ, К.Е. СЕЛИВЕРСТОВА Вопросы терапии дистрофических изменений переднего отдела глаза	88
Н.В. РОМАНОВА, И.В. ЖИРОВ Место метопролола тартрата в лечении сердечно-сосудистых заболеваний	16	■ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	
Н.А. ЦАРЕВА, С.Н. АВДЕЕВ Риодигуат – новый препарат для лечения легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии	20	Н.А. ПЕТУНИНА, М.Э. ТЕЛЬНОВА Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа	92
О.Д. ОСТРОУМОВА, Е.И. ПЕРВИЧКО, Н.Ю. ГАЛЕЕВА Влияние блокаторов рецепторов к ангиотензину II и антагонистов кальция на когнитивные функции.	28	А.С. ПОГОРЕЛОВА Гипогликемия как фактор внезапной смерти	96
■ НЕВРОЛОГИЯ		Л.А. РУЯТКИНА, Д.С. РУЯТКИН, А.К. ОВСЯННИКОВА Проблемы сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом при остром коронарном синдроме	100
И.В. ДАМУЛИН Поражение затылочных отделов головного мозга: некоторые клинические, патогенетические и терапевтические особенности.	36	■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ	
Н.В. ПИЗОВА Место хондропротекторов в терапии остеоартроза позвоночных суставов	42	Э.П. ЯКОВЕНКО, Н.А. АГАФОНОВА, А.Н. ИВАНОВ, А.В. ЯКОВЕНКО Эффективность препарата Спарекс в коррекции моторных нарушений кишечника	110
Л.Т. АХМЕДЖАНОВА Полиневропатия: как поставить диагноз?	48	Д.И. ТРУХАН Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов	116
■ БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ		■ ГИНЕКОЛОГИЯ	
А.А. КРИВОПАЛОВ, И.В. ФАНТА Острый средний отит: эпидемиология, классификация, этиология и лечение	53	О.А. ПУСТОТИНА Бессимптомная бактериурия у беременных: о чем говорит доказательная медицина.	123
Б.С. БЕЛОВ Диагностика и рациональная антибактериальная терапия А-стрептококковых инфекций глотки как основа первичной профилактики острой ревматической лихорадки.	56	О.А. ПУСТОТИНА, А.Э. АХМЕДОВА Преградиварная подготовка женщин с невынашиванием беременности в анамнезе	130
М.Л. ДЕРБЕНЕВА, А.Л. ГУСЕВА Некоторые аспекты диагностики и лечения кашля.	64	■ ПРАКТИКА	
Н.Б. ЛАЗАРЕВА, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Л.Р. ПАНТЕЛЕЕВА ОРВИ: рациональная фармакотерапия с позиции клинической фармакологии	68	С.В. КАКОРИН, И.В. ИСАЕВА, Н.Ю. ВОЕВОДИНА, Х.Л. МИНДЖИЯ, Т.Г. ВОРОБЬЕВА, А.В. СТОГОВ Клинический случай нарушений сердечного ритма и амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у больного ишемической болезнью сердца	137
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ Клиническое применение H ₁ -антигистаминных препаратов	74		

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ У БЕРЕМЕННЫХ:

О ЧЕМ ГОВОРIT ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

В статье представлен обзор литературы и существующих международных и отечественных рекомендаций по ведению беременных с бессимптомной бактериурией (ББ). Дана характеристика основных возбудителей ББ и рекомендуемые схемы антибактериальной терапии. Обосновано использование фосфомицина трометамола в качестве первой линии терапии ББ у беременных.

Ключевые слова:

инфекции мочевых путей
бактериурия
беременные женщины
диагностика, лечение
фосфомицин

Инфекции мочевых путей (ИМП) широко распространены как у беременных, так и небеременных женщин. Бессимптомная бактериурия (ББ), острый цистит и/или острый пиелонефрит регистрируются с частотой 8–10%. При этом большинство острых ИМП развивается на фоне бессимптомной бактериальной колонизации мочевых путей. Но при сходной частоте ББ у беременных и небеременных от 2 до 13% [1, 2] риск развития острых ИМП при беременности существенно повышается. Так, острый цистит и/или пиелонефрит встречается у 2–4% беременных, тогда как популяционный уровень не достигает 1% [3–5].

При ретроспективном анализе факторов риска развития острых ИМП с участием 8 047 женщин, наряду с низким социально-экономическим статусом, сексуальной активностью, пожилым возрастом, анатомическими аномалиями мочевых путей, серповидно-клеточной анемией и сахарным диабетом, ББ явилась наиболее важным их предиктором (относительный риск (ОР) = 5,3, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,6–11,0) [6, 7].

Риск развития острого цистита при не леченной ББ у беременной составляет 30%, а острого пиелонефрита достигает 50% [8–10], что обусловлено физиологическими изменениями в организме женщины во время беременности. Высокая секреция прогестерона снижает тонус мускулатуры мочевыводящих органов и обуславливает задержку мочи с развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса и гидронефроза, которые могут прогрессировать с увеличением срока беременности в результате сдавления мочевого пузыря беременной маткой, создавая условия для восходящего инфицирования почек и мочевыводящих путей. Кроме того, характерное для беременности повышение рН мочи в результате увеличения concentra-

ции глюкозы, белка и метаболитов стероидных гормонов способствует размножению бактерий и снижает устойчивость уроэпителия к инфекционной инвазии [11–13].

Абсолютное большинство проведенных рандомизированных исследований и метаанализов доказывает ассоциацию ИМП у беременных с риском преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, гипертензивных расстройств (в т. ч. преэклампсии), анемии и послеродового эндометрита [14–20].

Хотя в популяционном исследовании на Тайване с участием 42 742 беременных женщин с ИМП и такого же количества – без ИМП было показано отсутствие негативного влияния ИМП на исход беременности (частоту преждевременных родов и низкого веса при рождении) у азиатских женщин [21].

ЭТИОЛОГИЯ

Основными возбудителями ИМП у беременных, так же как и небеременных, являются представители кишечной группы бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Наиболее часто (у 63–85% женщин) высевается *Escherichia (E.) coli*, у 8% – *Klebsiella pneumoniae*, у 15% – *Staphylococcus spp.*, у 8% – *Staphylococcus aureus*, у 2–7% – *Streptococcus группы B* и *Proteus mirabilis* [22, 23].

В Российском многоцентровом исследовании «ДАРМИС», проводимом в 2010–2011 гг. в 26 центрах в 18 городах России, было выделено 903 штамма возбудителей ИМП, среди которых семейство *Enterobacteriaceae* составило 83,5%, и у 65,1% высевалась *E. coli* [24].

ДИАГНОСТИКА БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ

«Золотым стандартом» диагностики бактериурии являются микробиологические методы с количественной оценкой степени микробной колонизации мочи.

Содержание бактерий в количестве $\geq 10^5$ в 1 мл в 2 последовательных пробах мочи, взятых с промежутком более 24 ч и при отсутствии клинических симптомов ИМП, называется ББ. При наличии симптомов ИМП бактериурия считается значимой $\geq 10^3$ КОЕ/мл [25, 26].

Существующие национальные рекомендации по срокам и частоте проведения микробиологического исследования мочи во время беременности разнятся.

Приказом МЗ и СР №572 от 1.11.2012 г. о Порядке оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» всем беременным женщинам рекомендуется однократно во время беременности (после 14 нед.) проводить посев средней порции мочи для исключения ББ. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов и Российского общества урологов не регламентируют сроки обследования беременных на ББ, несмотря на представленные дефиниции данного заболевания и стандарты терапии [27–29].

В большинстве зарубежных стандартов (Американского общества акушеров-гинекологов (ACOG, 2008), Объединенных рекомендациях Американского и Европейского общества по инфекционным болезням (IDSA/ESMI, 2011), Сообщества акушеров-гинекологов Канады (SOGC, 2010), перинатологов Южной Австралии (2013)) рекомендуется обследовать всех беременных на ББ на ранних сроках беременности при первом обращении к врачу [30–33]. Европейская ассоциация урологов [26] также рекомендует обследовать всех беременных женщин на ББ не позднее I триместра.

Культуральное исследование мочи беременных женщин для исключения ББ рекомендуется проводить как минимум 1 раз на ранних сроках беременности [34]. Экономическая эффективность проводимого скрининга доказана при распространенности ББ уже более 2% [35].

В то же время частота ложноположительных результатов однократного посева мочи может достигать 40%, поэтому для предупреждения неоправданного применения антибиотиков большинство экспертов все же рекомендует проводить повторный забор мочи для микробиологического анализа не ранее чем через 24 ч.

Характерное для беременности повышение рН мочи в результате увеличения концентрации глюкозы, белка и метаболитов стероидных гормонов способствует размножению бактерий и снижает устойчивость уроэпителия к инфекционной инвазии

С другой стороны, однократный микробиологический скрининг может давать и ложноотрицательные результаты. Так, по данным Mclsaac et al., при обследовании 1 050 беременных женщин было пропущено более 50% случаев ББ. Более информативным авторы считают обследование в каждом триместре беременности, которое позволяет выявить до 90% случаев ББ [36].

Необходимым условием достоверности результатов бактериологического исследования служит правильность забора мочи. Взятие мочи проводят после тщательного туалета наружных половых органов и исключения попадания вагинальных выделений. Среднюю порцию мочи собирают в стерильный контейнер с крышкой в количестве 10–15 мл и доставляют в микробиологиче-

скую лабораторию в предельно короткие сроки (1–2 ч). При использовании специальных контейнеров с питательными средами допускается хранение материала до 48 ч в условиях холодильной камеры. Бактериологический посев мочи, давая представление о качественном и количественном составе микрофлоры, а также ее чувствительности к антибиотикам, все же является достаточно длительным и трудоемким. Кроме того, соблюдение условий хранения и транспортировки исследуемого материала для многих лечебно-профилактических учреждений представляет определенные трудности.

Учитывая вышеизложенное, экспертами Европейского сообщества урологов [26] допускаются 2 уровня (базовый и высокий) стандартов обследования пациентов с ИМП. Базовый уровень возможен в обычной клинической практике, в то время как высокий уровень используется для научных исследований и особых клинических ситуаций, когда необходимо точно определить метод сбора мочи, длительность нахождения мочи в мочевом пузыре, условия хранения и транспортировки анализа, вид возбудителя и его чувствительность к антибиотикам, культивируемые среды и способы оценки микробиологического материала. В обычной клинической практике, при отсутствии условий для культурального метода исследования, постановка диагноза ББ возможна также по данным микроскопии осадка мочи, которая может быть проведена в любой клинической лаборатории.

Микроскопический анализ мочи – один из самых старых (более 6 000 лет) и распространенных диагностических тестов, что связано с простотой сбора материала и его оценки. Он остается «золотым стандартом» начальной диагностики состояния мочевых путей. При наличии клинических признаков ИМП эмпирическое лечение может быть начато только по результатам микроскопии мочевого осадка [37, 38].

Основной лабораторный критерий инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей – пиурия при наличии характерных жалоб обосновывает необходимость назначения антибактериальной терапии (АБТ). В то же время при изолированной пиурии у женщин без симптомов острых ИМП антибактериальное лечение не показано.

Бактериурия при микроскопическом исследовании определяется при выявлении одной и более бактериальных клеток в поле зрения микроскопа, что свидетельствует о наличии в 1 мл мочи не менее 10^5 микроорганизмов. В последние годы появились тест-системы для более точного определения степени бактериурии при стандартном анализе мочи.

Пиурия нередко сочетается с бактериурией. Так, пиурия сочетается с ББ у 32% молодых женщин [39], у 90% – лежащих пожилых больных [40], у 90% – пациентов на гемодиализе [41], 30–75% – после катетеризации мочевыводящих путей [42] и у 70% – больных сахарным диабетом [43].

Частота встречаемости пиурии у беременных с ББ составляет 30–70% [44], вследствие чего некоторые тесты экспресс-диагностики, такие как определение эстеразы лейкоцитов, высоко информативные при острых ИМП,

при бессимптомной инфекции не рекомендуются. Специфичность теста определения эстеразы лейкоцитов при ББ не превышает 50% [45]. Антибактериальная терапия ББ у беременных проводится не зависимо от количества лейкоцитов в моче.

Основной лабораторный критерий инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей – пиурия, которая при наличии характерных жалоб обосновывает необходимость назначения антибактериальной терапии

Несмотря на простоту и доступность микроскопического исследования мочи, его диагностическая значимость при ББ также контраверсионна. Так, М. Mohammad et al. провели сравнительный анализ микроскопического скрининга мочи на ББ с результатами культурального исследования. Была обследована 1 661 беременная женщина, у 1,9% которых при культуральном исследовании были выделены микроорганизмы в моче в клинически значимой концентрации. При этом микроскопическое исследование показало наличие пиурии у 13,5% беременных, бактериурии – у 22,5%, гематурии – у 2,5%, у 3,5% – соли в моче и у 0,8% – клеток эпителия. Это исследование демонстрирует неспецифичность микроскопической характеристики мочевого осадка, обусловленную контаминацией мочи вагинальными выделениями, и диктует необходимость проведения правильной интерпретации полученных анализов мочи [46].

Для ранней диагностики ИМП используются различные ускоренные методы диагностики: нитритный тест, определение эстеразы лейкоцитов и различные экспресс-системы тестирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) наиболее значимых представителей кишечной группы бактерий.

Нитритный тест основан на превращении нитратов в нитриты под действием грамотрицательных бактерий, присутствующих в моче. При высокой специфичности (92–100%) его чувствительность составляет всего 35–85% [47].

Тест определения эстеразы лейкоцитов, выделяемой при разрушении большого количества лейкоцитов в моче, часто также не приемлем для диагностики ББ у беременных, т. к. большинство случаев ББ протекает без пиурии. Хотя отрицательный результат теста эстеразной активности лейкоцитов практически исключает вероятность диагноза острых ИМП [48].

Сравнительная характеристика специфичности и чувствительности различных тест-методов диагностики при ББ представлена в *таблице 1*.

Эффективной альтернативой бактериологическим исследованиям могут считаться молекулярно-биологические методы идентификации и количественного определения микроорганизмов в моче. По данным отечественного сравнительного исследования культурального и ПЦР-метода определения содержания микроорганизмов в моче, совпадение результатов составило 85,8 и 100% при идентификации доминирующего микроорганизма в образцах с содержанием бактерий от 103 КОЕ/мл [49].

ЛЕЧЕНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ

ББ у здоровых *небеременных женщин* спонтанно регрессирует в 73–85% случаев. Риск развития острых ИМП на фоне ББ составляет всего 3–4%. Поэтому при отсутствии жалоб, характерных для острых ИМП, обследование на бактериурию не проводится. Скрининг необходим перед урологическими операциями, а также у женщин с постоянным катетером в мочевыводящих путях [50].

В то же время при диагностированной ББ острые ИМП встречаются более часто. Так, по данным шведского исследования, длившегося 15 лет, у 55% женщин с диагностированной ББ за этот период произошел хотя бы один эпизод острого цистита и у 7,5% – острого пиелонефрита в сравнении с 10 и 0% у женщин без бактериурии [51].

При этом частота развития острых ИМП не зависела от того, получала женщина АБТ ББ или нет. Такие же результаты были получены в проспективном контролируемом исследовании у женщин с ББ после лечения 7-дневным курсом нитрофурантоина в сравнении с плацебо [52]. У получавших АБТ женщин отмечалось значительное снижение частоты острых ИМП в первые 6 мес. в сравнении с получавшими плацебо, но через 1 год эти показатели вновь сравнялись.

В целом исследования показали, что ББ у здоровых молодых *небеременных женщин* повышает риск острых ИМП, но не ассоциирована с тяжелыми неблагоприятными исходами, такими как гипертензия, почечная недостаточность, новообразования в почках и уменьшение продолжительности жизни. АБТ ББ не снижает частоту острых ИМП и эпизодов ББ в будущем, поэтому скрининг и лечение ББ у *небеременных женщин* не рекомендуется.

Таблица 1. Характеристика специфичности и чувствительности различных тест-методов диагностики при ББ

Методы диагностики	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Вероятность диагноза ИМП (%)
Микроскопическое определение бактериурии	81	83	35
Микроскопическое определение лейкоцитурии	73	81	30
Тест для определения нитритов	53	98	75
Тест на активность лейкоцитарной эстеразы	83	78	30

ББ у беременных женщин в 20–30 раз повышает риск развития гестационного пиелонефрита в сравнении с беременными без ББ и ассоциирована с увеличением частоты преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. АБТ ББ достоверно снижает частоту острых ИМП и улучшает перинатальные исходы [53–55].

Опубликованный в 2015 г. кокрейновский обзор 14 рандомизированных исследований с участием 2 000 женщин показал, что антибактериальное лечение ББ в I триместре беременности в сравнении с плацебо или отсутствием лечения достоверно снижает риск развития пиелонефрита (отношение шансов (ОШ) 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,41), низкого веса при рождении (ОШ 0,64, 95% ДИ 0,45–0,93), преждевременных родов (ОШ 0,27, 95% ДИ 0,11–0,62) и персистирующей бактериурии во время родов (ОШ 0,30, 95% ДИ 0,18–0,53) [56].

По этой причине рутинный скрининг и лечение ББ входит в стандарты обследования всех беременных.

В то же время, мультицентровое проспективное когортное исследование в Нидерландах (2011–2013 гг.) с участием 4 238 женщин показали иные результаты. Микробиологическое исследование мочи проводилось в 16–20 нед. беременности и у 248 выявило ББ. 40 женщин получали нитрофурантоин 2 р/сут в течение 5 дней, 45 – плацебо и 143 – оставались без лечения. Риск развития острого пиелонефрита в группе беременных с ББ при отсутствии лечения составил 3,9 (ОШ 3,9, 95% ДИ 1,4–11,4) в сравнении с беременными без ББ, в то время как различий в частоте преждевременных родов между группами не выявлено [57].

Несмотря на то, что авторы ставят под сомнение необходимость рутинного скрининга на ББ во время беременности в связи с отсутствием влияния АБТ на показатель преждевременных родов, по нашему мнению, выводы

проведенного исследования свидетельствуют о другом. Скрининг на ББ и АБТ необходимо проводить на самых ранних сроках беременности, не позднее I триместра, что в значительной мере влияет на эффективность профилактики преждевременных родов, возможной только до развития необратимых инфекционных изменений в фетоплацентарном комплексе [58].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ

В клинических рекомендациях Российского общества урологов указано, что решающую роль для результатов лечения ИМП играет *эмпирическая* АБТ, т. е. терапия до получения результатов микробиологического исследования у конкретного пациента. Выбор стартового эмпирического режима терапии должен основываться на данных регионального или национального микробиологического мониторинга с учетом спектра возбудителей мочевой инфекции, их резистентности к антибиотикам и степени безопасности для матери и плода.

Безопасность АБП у беременных

При применении антибактериальных препаратов (АБП) во время беременности необходимо учитывать их безопасность. Большинство антибиотиков проникают через плаценту и некоторые из них могут оказывать неблагоприятное влияние на рост и развитие плода. Распределение основных АБП по категориям Food and Drugs Administration (FDA) представлены в *таблице 2*.

Рекомендуемые схемы АБТ ББ у беременных

Анализ международных рекомендаций по АБТ беременных с ББ показал отсутствие унифицированных стандартов как в выборе препарата, так и длительности его применения. В первую очередь это обусловлено различиями в перечне зарегистрированных АБП между странами и степенью резистентности к ним урологических патогенов.

Для оценки оптимальной длительности АБТ был проведен Кокрановский анализ 8 исследований, включавших 400 беременных с ББ [59]. Во всех исследованиях сравнивалась терапия одной дозой с 4–7-дневными курсами лечения. Хотя качество исследований в целом было невысоким, проведенный анализ не выявил между ними различий эффективности. При этом более длительные курсы сопровождалась увеличением частоты нежелательных явлений (ОР 0,53, 95% ДИ 0,31–0,91). Опубликованный в 2015 г. метаанализ 13 исследований с участием 1 622 женщин также не выявил существенных различий в частоте преждевременных родов и острого пиелонефрита при лечении ББ однократной дозой антибиотика в сравнении с 4–7-дневным режимом АБТ, при меньшем числе побочных эффектов, меньшей стоимости и лучшей комплаентности пациенток (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,56–0,88) [60].

В *таблице 3* представлены основные рекомендуемые схемы АБТ ББ у беременных.

Для оценки эффективности проводимого лечения рекомендуется проводить повторный посев мочи через

Таблица 2. Распределение АБП по категориям FDA

Антибиотик	Категория FDA	Антибиотик	Категория FDA
Амоксициллин	B	Линезолид	C
Цефалоспорины	B	Триметоприм/сульфаметоксазол	C
Пиперациллин/тазобактам	B	Ципрофлоксацин	C
Азитромицин	B	Левифлоксацин	C
Эритромицин	B	Имипинем/циластатин	C
Меропенем	B	Гентамицин	C
Клиндамицин	B	Кларитромицин	C
Нитрофурантоин	B	Спирамицин	C
Ванкомицин	B	Тобрамицин	D
Фосфомицин	B	Нетилмицин	D
Метронидазол	B	Амикацин	D
Триметоприм	C	Тетрациклин	D

Таблица 3. Схемы АБТ ББ у беременных [26, 30–33]

АБ	Длительность
Фосфомицин	3 г однократно
Цефтибутен (III поколение)	400 мг 24 ч № 5–7
Амоксициллин / клавулановая кислота	1000 мг 12 ч №7
Нитрофурантоин (противопоказан в I и III триместрах)	100 мг 8 ч № 7

1–4 нед. и как минимум 1 раз непосредственно перед родами [26].

Антибиотикорезистентность возбудителей ИМП, по данным Российского многоцентрового исследования «ДАРМИС» (2011)

По данным Российского многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей ИМП («ДАРМИС», 2011), из пероральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* (частота выделения – 65,1%) обладают Фосфомицин (98,3%), нитрофурантоин (97,8%) и цефалоспорины III поколения (цефтибутен и цефиксим) (93,4%). При этом в отношении всех возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* наибольшей активностью для более 90% штаммов обладает только Фосфомицин (91,8%). Нитрофурантоин и цефтибутен были активны в отношении 85,6 и 89,5% штаммов соответственно. Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении всех *E. coli* обладали меропенем и имипенем (устойчивых к ним штаммов выделено не было), также высокой *in vitro* активностью обладали эртапенем (99,8%), амикацин (97,9%), пиперациллин/тазобактам (93,0%), гентамицин (90,1%) и цефалоспорины III–IV поколений. В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* также наиболее активными были карбапенемы.

Была отмечена высокая степень резистентности возбудителей ИМП к хинолонам и фторхинолонам, которая составила около 10% при неосложненных ИМП и около 20% при осложненных ИМП. Резистентность *E. coli* к данной группе препаратов отмечалась в 15–20% случаях. В результате полученных данных о высокой резистентности возбудителей фторхинолоны и хинолоны не рекомендованы для эмпирической АБТ ИМП.

В последние годы широкое распространение (до 14%) получили уропатогены, продуцирующие большое количество β-лактамаз, что снизило эффективность β-лактамных антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов), аминокликозидов и фторхинолонов. При эмпирической АБТ необходимо использовать АБП, устойчивые к действию микробных β-лактамаз – ингибиторо-защищенные пенициллины и цефалоспорины.

Международные эксперты рекомендуют избегать назначения амоксициллина с клавулановой кислотой во второй половине беременности [26, 30–33] в связи с имеющимися данными о повышении риска некротического энтероколита у новорожденных, особенно родившихся преждевременно. В то время как амоксициллин без клавулановой кислоты не ассоциирует с данными рисками [61].

РЕКЛАМА

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

ОДИН ПРИЕМ
И ВСЁ В ПОРЯДКЕ!

ГИНЕКОЛОГИЯ

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА – антибиотик широкого спектра действия для лечения бактериальных инфекций мочевыводящих путей различной локализации:

- Острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- Бессимптомная бактериурия;
- Профилактика инфекций мочевыводящих путей после хирургического вмешательства и трансуретральных диагностических исследований.

Основная часть выводится почками – создает высокие концентрации в моче.

Курс лечения 1 день (1 пакетик однократно).

* По данным Национальных рекомендаций

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП - 003099 от 20.07.2015 г.
 15114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306
 Тел.: +7 (499) 579-33-70, Факс: +7 (499) 579-33-71

www.esparma.ru
www.esparma-gmbh.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД УПОТРЕБЛЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Основным средством для лечения ББ у беременных в странах, где он зарегистрирован, является *Фосфомицин трометамол*. Несмотря на широкое применение препарата с 1988 г., резистентность *E. coli*, как и других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, к нему остается очень низкой, при этом отсутствует перекрестная устойчивость с другими антибиотиками, используемыми для лечения ИМП [62].

Фосфомицин показал высокую активность в отношении полирезистентных штаммов микроорганизмов: устойчивых к ванкомицину энтерококков, метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), а также β -лактамаз продуцирующих грамотрицательных бактерий

После однократного приема фосфомицина внутрь максимальные сывороточные концентрации достигаются через 2–2,5 ч. Фосфомицин практически в неизменном виде выводится из организма с мочой путем клубочковой фильтрации, достигая максимальной концентрации в моче через 4 ч после приема. Чувствительность уропатогенных микроорганизмов к минимальной ингибирующей концентрации фосфомицина 32 мг/л составляет 90% [63] и не снижается в течение 8 лет использования препарата в Европе [64]. Фосфомицин не имеет перекрестной резистентности с хинолонами и высокоактивен в отношении β -лактамаз продуцирующих штаммов *E. coli* [65–67].

Эффективность терапии одной дозы Фосфомицина трометамола (3 г) сопоставима с 3–7-дневным применением других АБП. По данным метаанализа 15 сравнительных исследований с участием 2 048 пациентов [68], эффективность терапии составила 85,6 и 86,7% соответственно. При этом общая частота эрадикации возбудителя Фосфомицином трометамолом (84,6%) оказалась значимо ($p < 0,05$) выше, чем при других вариантах терапии (79,6%). Однократный прием Фосфомицина и 5-дневный курс триметоприма (в исследовании участвовало 547

женщин) также характеризовались одинаковой частотой микробиологического выздоровления (83%) [69].

В проспективном исследовании с участием 47 пациентов с инфекцией нижних мочевых путей, вызванных *E. coli*, не было выявлено значительной разницы между Фосфомицином и карбапенемом в клинической и микробиологической эффективности (77,8 и 95,0%, 59,3 и 80,0% соответственно) [70]. У 65 больных острым циститом, ассоциированным с *E. coli*, не было различий в эффективности 2 режимов АБТ: Фосфомицин трометамол 3 г однократно и амоксициллин 500 мг/125 мг 3 р/сут 5–7 дней (92,9 и 83,8% соответственно) [71].

Метаанализ 27 рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности Фосфомицина показал отсутствие различий эффективности Фосфомицина (клиническое и микробиологическое выздоровление, частота рецидивов) в сравнении с другими АБП при лечении ИМП как у беременных, так и небеременных женщин (ОР 1,00, 95% ДИ 0,98–1,03) при значительно меньшем количестве побочных эффектов (ОР = 0,35, 95% ДИ 0,12–0,97) [72].

Фосфомицин также показал высокую активность в отношении полирезистентных штаммов микроорганизмов: устойчивых к ванкомицину энтерококков, метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), а также β -лактамаз продуцирующих грамотрицательных бактерий [73].

Таким образом, проведенный анализ научной литературы показывает высокую значимость микробиологического скрининга всех беременных на ББ и ее последующего лечения с целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений. Высокая активность фосфомицина трометамола в отношении всех основных возбудителей ББ, низкая резистентность к нему уропатогенной микрофлоры, редкое развитие побочных эффектов, удобный режим приема однократной дозы и высокая комплаентность обосновывают рекомендации Европейской ассоциацией урологов по применению Фосфомицина трометамола в качестве первой линии терапии ББ на любом сроке беременности.

ЛИТЕРАТУРА

- Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010, 22: 95–9.
- Bahadi A, El Kabbaj D, Elfazazi H, et al. Urinary tract infection in pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2010, 21: 342–4.
- Farkash E, Wientraub AY, Sergienko R, et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 162: 24–7.
- Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs*, 2010, 70: 1643–55.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(Suppl. 2): 50–7.
- Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM, Jr. Predictors of urinary tract infection at the first prenatal visit. *Epidemiology*, 1999, 10: 282–7.
- Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM, Jr, et al. Predictors of symptomatic urinary tract infection after 20 weeks' gestation. *J Perinatol*, 1999, 19: 488–93.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(Suppl. 2): 50–7.
- Farkash E, Wientraub AY, Sergienko R et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 162: 24–7.
- McCormick T, Ashe RG, Kearney PM. Urinary tract infection in pregnancy. *The Obstetrician and Gynaecologist*, 2008, 10: 156–162.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(Suppl. 2): 50–7.
- Jeyabalan A, Lain KY. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am*, 2007, 34: 1–6.
- Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs*, 2010, 70: 1643–55.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(Suppl. 2): 50–7.
- Farkash E, Wientraub AY, Sergienko R et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 162: 24–7.
- Gravett MG, Martin ET, Bernson JD et al. Serious and lifethreatening pregnancy-related infections: opportunities to reduce the global burden. *Plos Med*, 2012, 9: e1001324.

17. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*, 2002, 113: 5-15.
18. MazorDray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009, 22: 124-32.
19. Bolton M, Horvath DJ, Li B et al. Intrauterine growth restriction is a direct consequence of localized maternal uropathogenic *Escherichia coli* cystitis. *PLoS ONE*, 2012, 7: 1-9.
20. Meiland R, Geerlings SE, Stolck RP, et al. *Escherichia coli* bacteriuria in female adults is associated with the development of hypertension. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(4): e304-307.
21. Chen YK, Chen SF, Li HC, Lin HC. No increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with urinary tract infections: a nationwide population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89(7): 882-888.
22. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR*, 2010, 59: 1-31.
23. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2007, 47: 313-5.
24. Палагин И.С., Сухоруков А.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2012, 14(4): 280-302.
25. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52(5): e103-e120.
26. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on Urological Infections European Association of Urology, 2013. <http://uroweb.org/wp-content>.
27. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.10.2012 г. №572 н.
28. Клинические рекомендации РОАГ. Акушерство и гинекология. 4-е изд. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 350-366.
29. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синяков Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Национальные рекомендации Российского общества урологов. Москва, 2013. 62 с.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2008 Mar. 10 p. (ACOG practice bulletin, no. 91).
31. Infectious Diseases Society of America/ European Society for Microbiology and Infectious Diseases (IDSA/ESMI). International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 2011 Mar, 52(5): e10320.
32. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can*, 2010 Nov, 32(11): 1082-90.
33. South Australian Perinatal Practice Guidelines urinary tract infections in pregnancy 2011workgroup at: cywhs.perinatalprotocol@health.sa.gov.au.
34. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America, American Society of Nephrology, American Geriatric Society, Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 2005, 40: 643-654.
35. Wadland WC, Plante DA. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. A decision and cost analysis. *J Fam Pract*, 1989, 29: 372-376.
36. McIsaac W, Carroll J, Biringer A et al. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 2005, 27(1): 20-24.
37. Patel H. The abnormal urinalysis. *Pediatr. Clin. N. Am.*, 2006, 53: 325-337.
38. Echeverry G, Hortin G, Rai A. Introduction to urinalysis: historical perspectives and clinical application. In: *The Urinary Proteome: Methods and Protocols* (1st Edition). Rai A (Ed.). Humana Press, NY, USA, 1-12 (2010).
39. Hooton TM, Scholtes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med*, 2000, 343: 992--7.
40. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997, 11:647-62
41. Chaudhry A, Stone WJ, Breyer JA. Occurrence of pyuria and bacteriuria in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kid Dis*, 1993, 21: 180-3.
42. Steward DK, Wood GL, Cohen RL, Smith JW, Mackowiak PA. Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *Am J Infect Control*, 1985, 13: 154-60.
43. Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GM. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis*, 1995, 21: 316-22.
44. Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA*, 1993, 270: 1971-4.
45. Pfaller MA, Koontz FP. Laboratory evaluation of leucocyte esterase and nitrite tests for the detection of bacteriuria. *J. Clin. Microbiol.*, 1985, 21(5): 840-842.
46. Mohammad M, Mahdy Z, Omar J, Maan N, Jamil M. Laboratory aspects of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2002, 33(3): 575-580.
47. Bachman JW, Heise RH, Naessens JM et al. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA*, 1993, 270(16): 1971-1974.
48. White B. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Am. Fam. Physician.*, 2011, 83(4): 409-415.
49. Хуснутдинова Т.А., Савочкина Ю.А., Шпицына Е.В., и др. Применение количественной мультиплексной ПЦР в реальном времени для выявления возбудителей инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин. *Педиатр*, 2014, V(3): 37-41.
50. Schiøtz H, Tanbo T. Postoperative voiding, bacteriuria and urinary tract infection with Foley catheterization after gynecological surgery. *Acta Obstet. Gynecol.*, 2006, 85: 476-481.
51. Tencer J. Asymptomatic bacteriuria—a long term study. *Scand Jour Urol Nephrol*, 1988, 22: 31-4.
52. Asscher AW, Sussman M, Waters WE, et al. Asymptomatic bacteriuria in the non-pregnant woman. II. Response to treatment and follow-up. *BMJ*, 1969, 1: 804-6.
53. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Aug 7, 8: CD000490.
54. Gratacos E, Torres P-J, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis*, 1994, 169: 1390-2.
55. Uncu Y, Uncu G, Esmer A, Bilgel N. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy? *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2002, 29: 281-5.
56. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Aug 7, 8: CD000490.
57. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(11): 1324.
58. Lamont RF. Preterm Labour Prevention Clinics. *BJOG*, 2014, 121(10): 1317-8.
59. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD000491.
60. Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu AM, et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 11: CD000491.
61. Kenyon S, Boulvain M. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochr Database Syst Rev*, 2010, (8): CD001058.
62. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 22(Suppl 20): 79-83.
63. Fosfomycin Trometamol. Product Monograph. Milan, Springer Healthcare Italia, 2012.
64. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO.SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39: 45-51.
65. Hosbul T, Ozyurt M, Baylan O, Bektore B, Ardic N, Ceylan S, et al. In vitro activity of fosfomycin trometamol in the treatment of *Escherichia coli* related uncomplicated urinary tract infections (in Turkish). *Mikrobiyol Bul*, 2009, 43: 645-649.
66. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S: Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29: 62-65.
67. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al: Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 1897-1902.
68. Lecomte F, Allaert FA. Single dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin*, 1997, 19: 399-404.
69. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D et al. A comparison between single dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*, 1998, 10: 39-47.
70. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H et al. Carbapenem versus fosfomycin trometamol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *Journal of Chemotherapy*, 2010, 22: 355-7.
71. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Archives of Internal Medicine*, 2008, 168: 1897-902.
72. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2010, 65(9): 1862-1877.
73. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010, 29: 127-42.