Medical Journal

Лечащий Врач

16+

Медицинский научно-практический журнал № 9 2018

Симпозиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Острый цистит
- Инфекция мочевых путей у беременных
- Трансплантация почки
- Поражение почек при эндокринопатиях
- Физиологические аспекты мочеиспускания у детей
- Нефропротекция при артериальной гипертензии

Коллоквиум



ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

- Вирусные риносинуситы
- Карбоцистеин в амбулаторной педиатрической практике
- Терапия кашля у детей с ОРИ
- Современные подходы к вскармливанию детей
- Вегетативная дистония у детей и подростков
- Травматическая оптическая нейропатия
- Метаболический синдром

Актуальная тема

• Иммуномодулирующая терапия • Кардиоваскулярный риск у больных подагрой • Папилломавирусная инфекция в Республике Мордовия

ISSN 1560-5175

Скачай мобильную версию

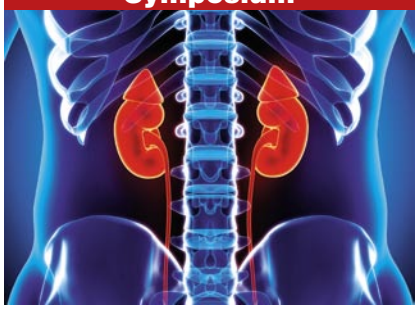
Подписные индексы:
Объединенный каталог «Пресса России» **38300**
«Каталог российской прессы» **99479**
Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Medical Journal
Лечащий Врач

Сентябрь 2018, № 9

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости
News
Симпозиум
Symposium



Достижения, события, факты 6
Achievements, developments, facts 6
Оценка клинической эффективности и безопасности препарата норфлоксацин в терапии острого цистита/ Н. В. Кобелевская, П. П. Огурцов, И. А. Ласский 7
Evaluation of the clinical efficacy and safety of norfloxacin in the treatment of acute cystitis/ N. V. Kobelevskaya, P. P. Ogurtsov, I. A. Lassky 7
Неосложненная инфекция мочевых путей у беременных. Современные представления о лечении и профилактике/ О. Б. Поселюгина 14
Uncomplicated urinary tract infection in pregnant women. Modern views on treatment and prevention/ O. B. Poselyugina 14
Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при трансплантации почки/ М. Ш. Хубутия, Н. В. Боровкова, О. Н. Ржевская, А. В. Пинчук, Д. А. Васильченков 16
Use of marrow multipotent mesenchymal (stromal) cells in renal transplantation/ M. Sh. Khubutia, N. V. Borovkova, O. N. Rzhevskaya, A. V. Pinchuk, D. A. Vasilchenkov 16
Клиническая характеристика детей с поражением почек при эндокринопатиях/ Л. В. Куценко, И. В. Зорин, А. А. Вялкова 23
Clinical characteristics of children with kidney damage in endocrinopathy/ L. V. Kutsenko, I. V. Zorin, A. A. Vyalkova 23
Физиологические аспекты мочеиспускания у детей раннего возраста/ Т. В. Отпущенникова 26
Physiological aspects of urination in children of the early age/ T. V. Otpuschennikova 26
Возможности нефропротекции у коморбидного больного артериальной гипертензией/ А. С. Скотников, А. Э. Никитин, С. С. Сименюра 29
Possibilities of nephroprotection in a comorbid patient with arterial hypertension/ A. S. Skotnikov, A. E. Nikitin, S. S. Simenyura 29
Под стекло 34
Under the glass 34

Коллоквиум
Colloquium



Рациональность использования эфирных масел в терапии вирусных риносинуситов у детей/ Н. Э. Бойкова, Т. И. Гаращенко. . 36

Reasonability of using essential oils in the therapy of viral rhinosinusitis in children/ N. E. Boikova, T. I. Garaschenko 36

Место карбоцистеина в амбулаторной педиатрической практике/ Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова. 42

Role of carbocysteine in outpatient pediatric practice/ Yu. L. Mizernitsky, I. M. Melnikova 42

Терапия кашля у детей с острыми респираторными инфекциями: как сделать обоснованный выбор/ В. А. Булгакова 46

Cough therapy in children with acute respiratory infections: how to make an informed choice/ V. A. Bulgakova 46

Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей/ Т. В. Белоусова, И. В. Андрюшина. 50

Intrauterine growth retardation and its impact on health condition. Contemporary feeding approaches for infants/ T. V. Belousova, I. V. Andryushina 50

Дисфункциональные механизмы вегетативной дистонии у детей и подростков: от патогенеза к терапии (материалы к дискуссии)/ А. П. Рачин, С. Н. Выговская, М. Б. Нувахова, А. А. Кузюкова, С. А. Рачин . . 60

Dysfunctional mechanisms of vegetative dystonia in children and adolescents: from pathogenesis to the therapy (materials for the discussion)/ A. P. Rachin, S. N. Vygovskaya, M. B. Nuvakhova, A. A. Kuzyukova, S. A. Rachin 60

Травматическая оптическая нейропатия при травме орбиты у детей/ А. В. Тимофеева, А. В. Мельников, Б. З. Чельдиев, Т. А. Ахадов, О. В. Карасева. 65

Traumatic optic neuropathy in pediatric orbital injury/ A. V. Timofeeva, A. V. Melnikov, B. Z. Cheldiev, T. A. Akhadov, O. V. Karaseva 65

Подходы к профилактике и патогенетической терапии метаболического синдрома у детей/ Т. А. Бокова 74

Approaches to prevention and pathogenic therapy of metabolic syndrome in children/ T. A. Bokova 74

Актуальная тема
Topical theme

Иммуномодулирующая терапия: вопросы и ответы. В фокусе бактериальные лизаты (ОМ-85)/ Н. С. Татаурщикова 78

Immunomodulating therapy: questions and answers. Bacterial lysates (OM-85) are in focus/ N. S. Tataurschikova 78

Кардиоваскулярный риск у больных подагрой и возможные пути его снижения/ Н. А. Магдеева, И. А. Романова, Н. М. Никитина 82

Cardiovascular risk in patients with gout and possible ways to reduce it/ N. A. Magdeeva, I. A. Romanova, N. M. Nikitina 82

Сравнительный анализ и частота встречаемости серотипов папилломавирусной инфекции в Республике Мордовия у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями/ О. П. Виноградова, Н. А. Андреева, О. В. Епифанова 86

Comparative analysis and frequency of occurrence of serotypes of papillomavirus infection in the Republic of Mordovia in women with cervical intraepithelial neoplasias/ O. P. Vinogradova, N. A. Andreeva, O. V. Epifanova . 86

Alma mater

Последипломное образование 88

Postgraduate education 88

Бактериальные инфекции влияют на образование камней в почках

Как сообщают пресс-служба и сайт СПбГУ (www.spbu.ru), кристаллограф СПбГУ А. Изатулина стала победительницей конкурса инициативных исследований для молодых ученых Российского научного фонда. В ближайшие два года она будет изучать, как на образование камней в почках влияют бактериальные инфекции, а также можно ли остановить развитие мочекаменной болезни с помощью противомикробных препаратов.

«Я планирую продолжить исследования, связанные с изучением влияния различных патогенных процессов на образование почечных камней, — рассказала А. Изатулина. — С помощью модельных экспериментов нам уже удалось доказать, что, например, в присутствии синегнойной палочки кристаллизация оксалата кальция начинается в два раза быстрее. Мы проводили прицельные опыты со стафилококком, кишечной палочкой, синегнойной палочкой, ротавирусом и вирусом Коксаки. На модельных системах присутствие бактерий приводит к получению новых кристаллических фаз, например апатита и струвита. Теперь хочется понять, каким образом на эти процессы будут влиять антибактериальные препараты».

Второе направление исследований связано с изучением зональности камней, то есть описанием «истории жизни» агрегата из почки человека. Если камень разрезать, то можно увидеть, что у него внутри находятся кольца, похожие на годичные кольца деревьев. Именно они могут помочь ответить на важные для специалистов-урологов вопросы — что влияет на скорость образования камня, как ее можно замедлить и каким образом сделать так, чтобы камень имел «гладкую» структуру, которая с меньшей вероятностью повредит мочевыводящие пути при удалении камня.

ОНФ составил рейтинг регионов по уровню внутрибольничной смертности

Эксперты Общероссийского народного фронта (ОНФ) и Фонда независимого мониторинга медицинских услуг и охраны здоровья человека «Здоровье» составили рейтинг регионов по уровню внутрибольничной летальности в 2016–2017 гг. Анализ показал, что в 61 субъекте РФ этот показатель в прошлом году увеличился, а в 45 регионах его значение выше, чем в среднем по стране. Руководители региональных органов здравоохранения должны обращать больше внимания на эту проблему и сосредоточить усилия на повышении качества и доступности медицинской помощи. Такое мнение высказал член Центрального штаба ОНФ, директор Фонда «Здоровье» Э. Гаврилов.

Внутрибольничная летальность — это отношение общего числа умерших в больнице к общему числу больных, выписавшихся из медучреждения за тот же период. Это очень важный статистический показатель, который нужен для оценки системы здравоохранения.

Эксперты ОНФ и Фонда «Здоровье» проанализировали данные Росстата по этому показателю за несколько лет. Так, в 2017 г. по сравнению с 2016 г. число коек в круглосуточных стационарах сократилось на 19 854, а число госпитализированных — на 403 тыс. человек, в том числе сельских жителей на 2 771 человека. При этом внутрибольничная летальность выросла с 1,77% в 2016 г. до 1,8% в 2017 г. В 2013 г. данный показатель был равен 1,55%.

Эксперты также изучили информацию, размещенную на сайте Минздрава России за 2016–2017 гг., и составили рейтинг регионов по уровню больничной летальности в этот период. Оказалось, что в 61 субъекте РФ этот показатель увеличился в 2017 г., по сравнению с 2016 г. И наибольший рост за год наблюдается в Республиках Северная Осетия — Алания и Карелия (на 0,22%), Иркутской (на 0,17%) и Псковской (на 0,15%) областях, Алтайском крае (на 0,14%), Хабаровском крае и Калужской области (на 0,13%), Брянской, Томской областях и Республике Калмыкия (на 0,12%). Тем не менее в Республиках Северная Осетия — Алания и Калмыкия, а также Алтайском крае в 2017 г. этот показатель был все-таки ниже среднероссийского.

А вот выше среднего по стране смертность в медучреждениях в прошлом году зарегистрирована в 45 регионах. Это, в частности, Республика Карелия (2,86%), Ленинградская область (2,76%), город Севастополь (2,72%), Ярославская (2,56%), Новгородская (2,54%) и Псковская (2,5%) области, город Санкт-Петербург (2,49%), Тверская (2,46%), Тульская (2,45%), Московская (2,27%), Кемеровская (2,26%) и Калининградская (2,22%) области.

«Рост внутрибольничной летальности, по нашему мнению, не всегда можно объяснить госпитализацией пациентов с тяжелым течением болезни и возрастных граждан. Нередко рост этого показателя связан с низкой доступностью медицинской помощи. Мы рекомендуем руководителям управлений здравоохранением субъектов обратить внимание на динамику показателя летальности и принять меры для исправления ситуации с доступностью медпомощи», — заключил Э. Гаврилов.

Коклюш — важная медико-социальная проблема современности

В Москве состоялось междисциплинарное совещание, в котором приняли участие 25 ведущих российских специалистов — эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов и педиатров. Центральным вопросом повестки дня совещания стало обсуждение нерешенных вопросов по надзору за коклюшной инфекцией в различных возрастных группах и формирование новых подходов к профилактике этого заболевания.

По словам Н. И. Брико, заведующего кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, главного эпидемиолога МЗ РФ, отмечающийся в последние годы рост заболеваемости населения РФ коклюшем вызван предсказуемым снижением популяционного иммунитета и уменьшением иммунной прослойки среди населения через 5–7 лет после проведения первичной плановой АКДС-вакцинации.

Согласно эпидемиологическим данным, в 2015 году заболеваемость коклюшем выросла на 36,8%. При этом значительное число случаев болезни — 37,9% пришлось на детей в возрасте 7–14 лет. В 2016 году тенденция к росту заболеваемости коклюшной инфекцией сохранилась — число зарегистрированных случаев увеличилось на 27,4% по сравнению с 2015 годом. Таким образом, эксперты пришли к выводу о том, что рост общего числа случаев болезни, высокие показатели заболеваемости у детей до года, а также дошкольников и младших школьников сигнализируют об активной циркуляции возбудителя коклюшной инфекции в популяции.

К подобным выводам пришли и исследователи ФБУН НИИ ЭиМ им. Пастера. Эксперты пришли к заключению, что введение дополнительных ревакцинаций может положительно повлиять на эпидемиологическую ситуацию с коклюшной инфекцией.

Согласно обзору международного опыта, плановая ревакцинация против коклюша у детей в возрасте 4–6 лет включена в календари прививок в 51 стране (включая США, Канаду, большинство европейских стран, ряд стран СНГ). Третья ревакцинирующая доза для детей и подростков в возрасте 9–17 лет включена в календари 39 стран.

С. М. Харит, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, в своем выступлении пояснила, что в России первичная вакцинация от коклюша, дифтерии и столбняка и плановые ревакцинации от дифтерии и столбняка проводятся в рамках Национального календаря профилактических прививок (НКПП). Однако повторные ревакцинации против коклюша на данный момент НКПП не предусматривает, несмотря на то, что поствакцинальный иммунитет к возбудителю инфекции начинает снижаться уже примерно через 1–3 года после последней дозы первичного курса.

Оптимизация программ иммунизации населения за счет включения в них повторных вакцинаций от коклюша, а также пропаганда вакцинопрофилактики — основные методы борьбы с коклюшной инфекцией.

Оценка клинической эффективности и безопасности препарата норфлоксацин в терапии острого цистита

Н. В. Кобелевская*, [1], *кандидат медицинских наук*
П. П. Огурцов*, *доктор медицинских наук, профессор*
И. А. Ласский,** *кандидат медицинских наук*

***** *ФГАОУ ВПО РУДН, Москва*
****** *ГБУЗ ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва*

Резюме. Показаны высокая клиническая эффективность и безопасность применения препарата норфлоксацин для эмпирической терапии внебольничного неосложненного острого цистита в амбулаторной практике, основанные на невысоком уровне антибиотикорезистентности уропатогенов к препарату, хорошей переносимости и высокой комплаентности пациентов.
Ключевые слова: острый цистит, внебольничные уропатогены, антибиотикорезистентность, норфлоксацин.

Evaluation of the clinical efficacy and safety of norfloxacin in the treatment of acute cystitis

N. V. Kobelevskaya, P. P. Ogurtsov, I. A. Lassky

Abstract. The high clinical efficacy and safety of the drug norfloxacin for the empirical therapy of community-acquired uncomplicated acute cystitis in outpatient practice, based on a low level of uropathogens' antibiotic resistance to the drug, good tolerability and high patient compliance were studied.
Keywords: acute cystitis, community-acquired uropathogens, antibiotic resistance, norfloxacin.

Среди инфекций мочевыводящих путей (ИМП), которые являются одной из наиболее частых причин обращений пациентов за амбулаторной медицинской помощью, острый цистит (ОЦ) занимает лидирующие позиции.

ОЦ относится к неосложненным инфекциям нижних мочевых путей (ИНМП) и имеет очень высокую распространенность.

В исследовании СОНАР (2005–2006 гг.) было показано, что к 18–20 годам по крайней мере один эпизод цистита развивается у 20% женщин, а с возрастом распространенность этой нозологической формы значительно возрастает. ОЦ характеризуется высокой частотой (до 50%) рецидивирования после первого эпизода. Примерно половина женщин имеют по крайней мере один эпизод ИМП в своей жизни, а 20–30% — два или более [1, 2].

Основой этиотропной терапии всех ИМП, в том числе ОЦ, является назначение антимикробных препаратов (АМП), что составляет до 15% всех назначений антибиотиков в амбулаторной практике [3].

По данным литературы этиологическим фактором неосложненных ИМП более чем в 95% случаев являются грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, среди которых до 90% приходится на долю *Escherichia coli* (*E. coli*), значительно реже выделяются *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* и др. Значение грамположительных микроорганизмов, среди которых преобладают *Staphylococcus saprophyticus*, крайне мало (3–5%). При осложненных ИМП частота выделения грамотрицательной флоры в целом уменьшается до 60%, а *E. coli* до 30%, в то время как выделение других грамотрицательных возбудителей (*Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp.), представителей грамположительной флоры (*Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus* spp.), а также грибов (преимущественно *Candida albicans*) увеличивается [4].

При выборе АМП с целью терапии ИМП учитывается его активность в отношении основных уропатогенов, способность создавать терапевтически эффективные концентрации в моче и органах мочевыделительной системы, доказанная клиническими исследованиями эффективность и благоприятный профиль безопасности (в первую очередь отсутствие нефротоксичности).

При использовании АМП в амбулаторной практике к препаратам дополнительно предъявляются такие тре-

[1] Контактная информация: kobelevskaya.nat@mail.ru

бования, как наличие пероральной лекарственной формы, небольшая кратность приема препарата в сутки и общая длительность лечения, что обеспечивает комплаентность пациентов [3, 4].

Кроме того, необходимо учитывать, что в последние годы накапливается все больше данных о росте резистентности к АМП штаммов уропатогенов, в том числе вызывающих внебольничные ИМП, что является поводом для переоценки места препаратов разных групп для их терапии.

Так, результаты исследований UTIAP I (1998–1999 гг.), UTIAP II (2000–2001 гг.) и UTIAP III (2004–2005 гг.), в ходе которых изучались неосложненные и осложненные внебольничные ИМП у взрослых, показали высокую частоту выделения штаммов *E. coli*, резистентных к ампициллину, ко-тримоксазолу и нефторированным хинолонам; наблюдалась высокая активность фторхинолонов, пероральных цефалоспоринов II–III поколения, нитрофурантоина и несколько более низкая амоксициллина/клавуланата [5, 6].

Исследование ДАРМИС (2010–2011 гг.), в котором также изучались неосложненные и осложненные внебольничные ИМП у детей, взрослых и беременных, показало наибольшую активность в отношении уропатогенов пероральных препаратов: фосфомицина, нитрофурантоина, цефалоспоринов III поколения и фуразидина, а среди парентеральных — меропенема, имипенема, эртапенема, амикацина, пиперациллина/тазобактама, гентамицина и цефалоспоринов III–IV поколения. Однако в сравнении с результатами предыдущих исследований было отмечено снижение активности в отношении *E. coli* ингибиторозащищенных аминопенициллинов и фторхинолонов, которые традиционно считаются «золотым стандартом» в лечении ИМП [7].

В период с 2003 по 2006 г. было проведено международное многоцентровое проспективное исследование ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis), в ходе которого изучалась антибиотикорезистентность уропатогенов у пациенток в возрасте 18–65 лет с симптомами неосложненного цистита. По полученным данным из российских центров наибольшая чувствительность *E. coli* отмечена к фосфомицину (99,3%), мециллинаму (97,3%), нитрофурантоину (94,7%) и ципрофлоксацину (87,4%), а самая низкая — к ампициллину (42,1%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (69,4%). В общем бактериальном спектре наибольшая чувствительность была обнаружена к фосфомицину (96,5%), нитрофурантоину (85,6%) и ципрофлоксацину (82,8%), меньшая — к ампициллину (44,3%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (70,1%) [8].

Результаты проводимых мониторинговых исследований ложатся в основу рекомендаций по вопросам диагностики, лечения и профилактики ИМП, которые в основном и определяют врачебную тактику в отношении больных с внебольничными ИМП. В настоящее время в их числе «Рекомендации по урологическим инфекциям Европейской урологической ассоциации» пересмотра 2017 г. [9] и российские федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов — 2017» [10].

Несмотря на широкий арсенал антимикробных средств, можно сказать, что в амбулаторной практике проблема рационального выбора АМП для лечения ИМП остается весьма актуальной. Улучшение результатов лечения данной категории пациентов требует проведения динамического изучения спектра и уровня антибиотикорезистентности (АБР) уропатогенов, вызывающих внебольничные ИМП, а также оценки эффективности и безопасности отдельных препаратов.

Согласно последним данным по выписке АМП амбулаторным пациентам с ОЦ в российской практике норфлоксацин занимает третье место. [11] Учитывая это, в условиях возрастания частоты выделения АБР штаммов возбудителей инфекций нижних мочевыводящих путей (ИНМП) представляется интересным оценить текущий уровень чувствительности уропатогенов к норфлоксацину, а также клиническую эффективность и уровень безопасности короткого курса его применения при лечении ОЦ в амбулаторной практике.

Целью данной работы было оценить клиническую эффективность и уровень безопасности препарата Норбактин® (норфлоксацин) 400 мг в терапии острого неосложненного внебольничного цистита при оказании амбулаторной медицинской помощи.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов амбулаторного лечения 125 женщин в возрасте 18–50 лет (средний возраст 34 ± 4,6 года), обратившихся за медицинской помощью в ГБУЗ ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ за период 2016–2018 гг. (по июнь включительно), у которых по данным клинико-лабораторного обследования был диагностирован первый эпизод внебольничного неосложненного ОЦ согласно диагностическим критериям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) 2017 г. [9], при обследовании получен положительный результат культурального исследования мочи, не нуждавшихся в стационарном лечении.

Критериями невключения были: беременность, ранее перенесенные ИМП и выполненные урологические вмешательства, проводимая в течение 3 месяцев до обращения АМТ независимо от показаний, острая задержка мочи любой этиологии, непереносимость препаратов группы фторхинолонов.

В физикальном исследовании, которое проводилось по общепринятой методике, главным оценочным критерием была болезненность при пальпации в проекции мочевого пузыря.

Лабораторное исследование мочи для выявления лейкоцитурии, эритроцитурии и протеинурии проводилось на анализаторе ADVIA 1800 (Siemens, Германия). Диагностически значимыми отклонениями считались: лейкоциты > 3–6 в п/зр., эритроциты > 2–3 в п/зр., белок > 0,003 г/л.

На бактериологическое исследование направлялась средняя порция мочи. Диагностически значимым считали титр бактериурии > 10^3 КОЕ/мл [9, 10].

Исследование АБР проводилось согласно МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [12] и рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committeeon Antimicrobial Susceptibility Testing, «EUCASTv5.0») [13] на автоматическом бактериологическом анализаторе «Sensititre» (Trek Diagnostic Systems Ltd, Великобритания).

Изучена чувствительность выделенных грамотрицательных штаммов к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму, цефепиму, доксициклину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину, нитрофурантоину, фосфомицину, триметоприму/сульфаметоксазолу. Результаты оценивались как «S» — чувствительные

Таблица

Уровень резистентности *E. coli* за период 2016–2018 гг.

АМП	2016 г.			2017 г.			2018 г.		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ципрофлоксацин	89,3	1,1	9,6	87,9	1,4	10,7	87,8	1,4	10,8
Норфлоксацин	89,2	0	9,7	87,9	1,3	10,8	87,7	1,5	10,8
Левофлоксацин	91,2	0	8,8	91,0	0	9,0	89,1	1,2	9,7
Нитрофурантоин	96,2	Нд	3,8	96,1	Нд	3,9	96,1	Нд	3,9
Фосфофмицин	98,2	Нд	1,8	97,8	Нд	2,2	97,9	Нд	2,1

Примечание. Нд — нет данных.

штаммы, %; «I» — умеренно резистентные штаммы, %; «R» — резистентные штаммы, %.

Все пациентки получали препарат Норбактин® (действующее вещество норфлоксацин) в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, строго после еды, запивая большим количеством воды.

После этого производилась оценка клинических симптомов заболевания, данных физикального обследования и клинического лабораторного анализа мочи на 5-й день от начала приема препарата Норбактин®. Повторное культуральное исследование мочи выполнялось через 7–10 дней после завершения курса АМТ. В качестве дополнительных критериев оценивались комплаентность пациентов и наличие побочных эффектов.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью методов описательной статистики.

Проведено сопоставление полученных результатов с данными других исследований и мнениями авторов по вопросам эквивалентности и отличий применения норфлоксацина в терапии ОЦ при оказании амбулаторной помощи в сравнении с фосфомицином и производными нитрофурана.

Результаты

Средние сроки обращения за медицинской помощью после появления вышеуказанных отклонений были 3,5 ± 0,5 дня.

Основными клиническими проявлениями ОЦ у исследуемых пациенток были: дизурия — 125 (100%), боли в нижних отделах живота — 98 (78,4%) и гематурия — 48 (38,4%). Состояние пациентов расценено как удовлетворительное.

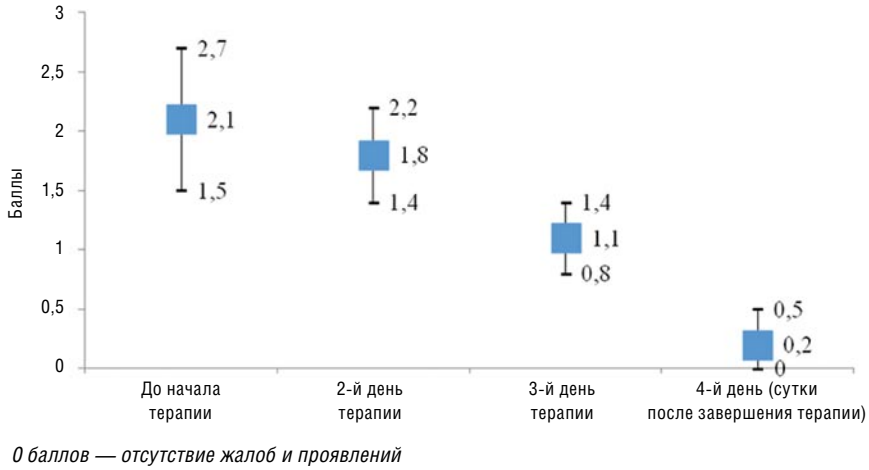
Исходные данные лабораторных исследований мочи характеризовались следующими отклонениями: лейкоцитурия выявлена у всех 125 (100%) пациенток, эритроцитурия — у 102 (81,6%), протеинурия — у 72 (57,6%).

При микробиологическом исследовании мочи наиболее часто (116, 92,8%) были выделены грамотрицательные микроорганизмы: в подавляющем большинстве случаев — это *E. coli* (104; 89,7%) и значительно реже другие представители семейства *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* (7; 6,03%) и *Proteus mirabilis* (5; 4,31%). Грамположительная микрофлора выделена у 9 пациентов (7,20% случаев) и была в основном представлена *Enterococcus faecalis* (5; 55,6%) и коагулазонегативными стафилококками (*Staphylococcus saprophyticus* — 2 (22,2%) и *Staphylococcus epidermidis* — 2 (22,2%), причем последние определялись только в составе микробных ассоциаций грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Исследование чувствительности выделенных грамотрицательных микроорганизмов показало высокую устойчивость бактерий к ампициллину (*E. coli* — 60,1%, *K. pneumoniae* — 43,3%, *Proteus mirabilis* — 37,9%), доксициклину (*E. coli* — 44,4%, *K. pneumoniae* — 27,7%, *Proteus* spp. — 21,9%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (*E. coli* — 31,1%, *K. pneumoniae* — 21,4%, *Proteus mirabilis* — 26,3%). Относительно невысокий уровень резистентности отмечен к цефуроксиму (*E. coli* — 10,8%, *K. pneumoniae* — 10,1%, *Proteus mirabilis* — 11,8%) и амоксициллину/клавуланату (*E. coli* — 3,4%, *K. pneumoniae* — 5,7%, *Proteus mirabilis* — 6,9%),

К остальным изучаемым препаратам отмечен низкий уровень резистентности в целом и отсутствие его существенного нарастания за период 3-летнего наблюдения. Данные для *E. coli* представлены в табл.

Все 125 пациенток завершили 3-дневный прием препарата, полностью соблюдая на протяжении всего срока лечения рекомендации врача, т. е. зафиксирован высокий комплаенс. При этом отмечена хорошая переносимость препарата Норбактин®: не было ни одного случая, потребовавшего бы отмены или досрочного прекращения



0 баллов — отсутствие жалоб и проявлений
1 балл — легкая выраженность субъективных ощущений
2 балла — умеренная выраженность субъективных ощущений
3 балла — значительная выраженность клинических проявлений.

Рис. **Выраженность клинических проявлений и физикальных данных в виде балльной оценки**

приема, а также не зарегистрировано ни одной нежелательной побочной реакции, что свидетельствует о высоком уровне безопасности препарата.

В ходе приема препарата (самостоятельно пациентами) и по завершении курса всем пациентам проведена оценка выраженности клинических проявлений и физикальных данных в виде балльной оценки: 0 баллов — отсутствие жалоб и симптомов, 1 балл — легкая выраженность симптомов, 2 балла — умеренная, 3 балла — значительные клинические проявления.

Выраженность симптомов заболевания до начала лечения составила 2,1 ± 0,6 балла, на 2-й день (через сутки после начала приема) — 1,8 ± 0,4 балла, на 3-й день — 1,1 ± 0,3 и на 4-й день (через сутки после завершения приема) — 0,2 ± 0,3 балла.

На 4-й день выполнен клинический анализ мочи, в котором отмечена нормализация показателя эритроцитурии и значительное снижение выраженности лейкоцитурии и протеинурии. При контрольном исследовании мочи на 7–10 день от начала терапии у всех пациенток указанные показатели не превышали значения нормы.

Повторное культуральное исследование мочи, выполненное через 7–10 дней после завершения приема препарата Норбактин®, выявило отсутствие роста микроорганизмов практически у всех пациентов (119; 95,2%), и только у 6 (4,8%) отмечен клинически незначимый уровень бактериурии ($10–10^2$ КОЕ/мл), при котором идентификация микроорганизмов не производится.

Обсуждение

Ведущая этиологическая роль *E. coli* объясняется адгезионной способностью микроорганизма к клеткам уротелия и высокой пролиферативной активностью в моче, что является центральным звеном в патогенезе ОЦ. Препаратами выбора при эмпирической терапии, т. е. без данных бактериологического анализа мочи, являются АМП, к которым по данным современных исследований выявлен наименьший уровень резистентных штаммов уропатогенов [3, 9, 10].

Традиционно к арсеналу средств для терапии ОЦ в амбулаторной практике относятся бета-лактамы (аминопенициллины, в том числе ингибиторозащищенные, и пероральные цефалоспорины II–III поколений), триметоприм/сульфаметоксазол, производные нитрофуранов (фуразидин, нитрофурантоин), фторхинолоны, фосфомицин.

Согласно последним пересмотрам международных и российских клинических рекомендаций по урологии препаратами выбора для эмпирической терапии острой неосложненной ИМП считаются фосфомицина трометамол, фуразидина калиевая соль с карбонатом магния и нитрофурантоин.

Ампициллин, амоксициллин, триметоприм/сульфаметоксазол не рекомендованы в качестве стартовой терапии, так как уровень резистентности *E. coli* к этим препаратам выше 20%, а защищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулананат) в связи с показанной малой эффективностью коротких курсов рекомендуются к применению длительностью не менее 5 дней [10].

Фторхинолоны (ФХ), как и цефалоспорины, из-за экологического коллатерального эффекта (селекции полирезистентных микроорганизмов) не рекомендуется назначать рутинно при ИНМП, а только в отдельных случаях, например, при подтвержденной чувствительности к ним.

ФХ рекомендуется резервировать, как препараты с хорошим проникновением в ткани и органы, для лечения инфекций паренхиматозных органов (пиелонефрит, простатит), поэтому они отнесены к альтернативным средствам терапии [10]. Тем не менее среди препаратов этой группы применение норфлоксацина при инфекциях ИНМП (цистит, уретрит) считается допустимым [3].

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют отметить ряд существенных отличительных моментов в отношении применения препаратов группы фторхинолонов, и конкретно норфлоксацина, в сравнении с препаратами других рекомендуемых групп, прежде всего фосфомицином и производными нитрофурана, в связи с чем вопрос применения норфлоксацина для эмпирической терапии ИНМП можно считать весьма актуальным:

1. Общепринято, что АМП не должны применяться в качестве эмпирической терапии, если уровень резистентности к ним превышает 10–20% в популяции [10].

При этом локальные данные по чувствительности должны играть главную роль при выборе АМП.

Данные по АБР уропатогенов в Московском регионе весьма ограничены, но они хорошо коррелируют с результатами исследований в целом по России и указывают на высокий уровень резистентности штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов с неосложненными ИНМП, к ко-тримоксазолу и ампициллину, низкий — к амоксициллину/клавуланату, фторхинолонам, цефуроксиму, нитрофурантоину, цефотаксиму и фосфомицину [14, 15].

Общая тенденция позволяет расположить АМП в следующей убывающей последовательности с учетом антибиотикочувствительности этиологических возбудителей: фосфомицина трометамол, левофлоксацин, цефиксим, норфлоксацин, ципрофлоксацин, нитрофурантоин, хлорамфеникол, налидиксовая кислота [16].

В регионах России по результатам различных исследований уровень АБР к препаратам группы ФХ колеблется от 4,3% до 12,9%, составляя в среднем 7–8% [5, 6, 10, 14].

В связи с этим следует отметить, что у многих ученых возникают сомнения в обоснованности нижнего отсекающего значения, равного 10%, для группы ФХ. Этому вопросу был посвящен консенсус ведущих специалистов по терапии инфекционных заболеваний, состоявшийся в 2010 г. в Тайване. Авторы консенсуса выделили для обсуждения основное противоречие в применении ФХ для терапии ИМП, которое сформулировали следующим образом: «Резистентность уропатогена к фторхинолонам *in vitro* не всегда сопровождается клинической неэффективностью при использовании фторхинолона для терапии ИМП, в частности при использовании более высоких доз» [17].

В контексте обсуждения резистентности уропатогенов к ФХ важным фактом является то, что критерии Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSA) оценки чувствительности представителей семейства *Enterobacteriaceae* к АМТ ориентированы прежде всего на лечение системных инфекций, т. е. интерпретация резистентности или чувствительности штамма базируется на сывороточных концентрациях препарата. Сомнения в справедливости такого подхода основываются на данных исследований по сопоставлению фармакокинетики и фармакодинамики ФХ, а также клинических

данных, свидетельствующих, что для ИМП необходимо использовать специфические значения по интерпретации чувствительности [18].

Доказательная база по эффективному применению фторхинолонов при ИМП, вызванных фторхинолонрезистентными уропатогенами, представлена достаточным количеством клинических исследований, в том числе и по оценке норфлоксацина. В. В. Рафальским с соавт. в 2009 г. было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности норфлоксацина при ОЦ в регионе с уровнем резистентности *E. coli* к ФХ, превышающим 10%, в ходе которого эрадикация возбудителя и стойкий бактериологический ответ отмечены соответственно у 100% и 95,2% пациентов, получавших норфлоксацин. Результаты исследования показали, что норфлоксацин сохраняет клиническую и микробиологическую эффективность при остром неосложненном цистите в условиях 10%-й распространенности фторхинолонорезистентных штаммов [19].

2. Обсуждая резистентность уропатогенов к АМП, необходимо учитывать, что выполненные к настоящему времени исследования не дают объективных оснований для использования сравнения уровней резистентности уропатогенов в качестве критерия прогнозирования и сопоставления клинической эффективности АМП, особенно при невысоком уровне устойчивости в диапазоне от 0% до 10%. Т. е. если в регионе резистентность *E. coli* к ФХ составляет 4,8%, а к нитрофурантоину и фосфомицину 0%, то нельзя утверждать, что эти препараты более эффективны, чем ФХ [20].

Сравнительному изучению клинической эффективности ФХ с фосфомицином и производными нитрофурана посвящено не одно клиническое исследование. Во многих из них именно норфлоксацин выступал в роли препарата сравнения. Результаты таких исследований позволяют сделать вывод, что курсовое применение норфлоксацина в течение 3–5–7 дней по клинической эффективности, безопасности и показателям эрадикации возбудителей не уступает рекомендованному однократному приему фосфомицина [19–23].

Сравнение нитрофурантоина с норфлоксацином также не продемонстрировало существенного превосходства первого. Кроме этого, для производных нитрофурана доказана малая эффективность коротких курсов приема, а необходимость длительного приема препаратов нитрофурана кратностью 3–4 раза в день существенно снижает комплаентность пациентов [24–26].

3. Правила современной рациональной антимикробной терапии требуют назначения при относительно легких инфекциях, к которым относится внебольничный ОЦ, средств, активных в отношении потенциальных возбудителей заболевания, отдавая при этом предпочтение препаратам с узким спектром активности в отношении других микроорганизмов, что необходимо для предотвращения селекции устойчивых к химиотерапевтическим средствам микроорганизмов, получившей название феномена «параллельного ущерба» [27].

Нитрофурантоин и фуразидин обладают сравнительно узким, по сравнению с бета-лактамами, ФХ и фосфомицином антибактериальным спектром. Однако в группе ФХ именно норфлоксацин имеет достаточно узкий спектр активности: он не обладает клинически значимой антисинегнойной и антипневмококковой активностью, а также в отношении микобактерий туберкулеза и внутриклеточных микроорганизмов. В отличие от других ФХ он способен накапливаться в высоких концентрациях только в желудочно-кишечном тракте и мочеполовых путях [28].

4. В последние годы появляется все больше доказательств того, что для эрадикации уропатогенов и предупреждения рецидивов ОЦ необходимо создавать высокие концентрации антибиотика не только в моче, но и в уротелии, так как инвазия и внутриклеточное расположение уропатогенной *E. coli* позволяют бактериям реализовать механизмы защиты от иммунного ответа хозяина [29, 30].

Согласно исследованиям, оценивающим потенциал разных АМП в отношении подобных внутриклеточных бактериальных сообществ, наиболее активными являются нитрофурантоин и фторхинолоны [31]. Способность накапливаться в слизистой оболочке мочевыводящих путей более детально изучена для пефлоксацина, норфлоксацина и левофлоксацина, после приема средней разовой дозы которых в уроэпителии создаются концентрации 3,8, 1,8 и 5,7 мкг/мл соответственно [32, 33].

Поэтому применение ФХ является предпочтительным при циститах с признаками деструкции тканей (например, при геморрагическом цистите), а также при начале лечения не в первые дни развития воспалительного процесса, когда высока вероятность внедрения возбудителей в уротелий.

В связи с вышеизложенным следует отметить иммуностимулирующие эффекты, которые описаны для всех ФХ, в том числе и для норфлоксацина, главными из которых является блокирование синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО-α, а также стимуляция продукции IgG и IgM к бактериальным антигенам и ИЛ-2. ФХ свойственен постантибиотический эффект активации лейкоцитов, а также эффект усиления действия эндогенного γ-интерферона на фагоцитированные микроорганизмы [34, 35].

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости препарата Норбактин® (действующее вещество норфлоксацин) в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Сравнение с имеющимися в литературе данными не выявило противоречий и согласуется с многочисленными мнениями, что препараты группы ФХ могут использоваться в качестве эмпирической терапии внебольничного неосложненного ОЦ. Норфлоксацин имеет отличительные особенности, делающие его препаратом выбора среди препаратов группы ФХ.

Выводы

1. Выявлена высокая терапевтическая эффективность препарата Норбактин® в дозе 400 мг × 2 раза в сутки при проведении антимикробной терапии внебольничного неосложненного ОЦ в течение 3 дней, которая выражалась в клиническом и бактериологическом излечении.
2. Отличительными особенностями норфлоксацина от других ФХ являются: высокая тропность к мочевыделительной системе, достаточная избирательная активность в отношении уропатогенов, создание высоких концентраций как в моче, так и в стенке мочевого пузыря, наличие иммуномодулирующего эффекта.
3. Высокая клиническая эффективность и высокий уровень безопасности препарата Норбактин® (действующее вещество норфлоксацин) в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней позволяет рекомендовать его для применения в качестве старто-