

Комплексная терапия рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин

Е.И. Ермакова, <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>, ermakova.health@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (РИМП) встречаются в 10–15% случаев у женщин репродуктивного возраста и в 20% случаев у женщин в менопаузе и оказывают крайне негативное влияние на качество жизни. Инфекции мочевых путей (ИМП) составляют около 40% всех внутрибольничных инфекций и 50% бактериальных инфекций, которые приводят к длительной госпитализации. В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев острого цистита. Из-за высокой распространенности ИМП представляют собой экономическую проблему. Клинически ИМП чаще проявляются в виде острого уретрита или цистита. Антибиотикотерапия является основополагающим методом лечения РИМП, но имеет ряд негативных последствий. Устойчивость к противомикробным препаратам представляет собой колоссальную проблему и серьезную угрозу для глобального здравоохранения, что побуждает к поиску альтернативных стратегий. Природные антимикробные пептиды привлекают внимание исследователей и клиницистов своим широким терапевтическим потенциалом в отношении бактерий, вирусов и устойчивых внутриклеточных бактериальных сообществ (биофленок). В данном обзоре подробно описаны этиология, классификация, методы диагностики и терапии РИМП. Представлены мировые данные, раскрывающие механизмы действия антимикробных пептидов. Обсуждаются коммерчески доступные противомикробные препараты на основе пептидов и их эффективность на основании проведенных клинических исследований. Показано, что разработка новых стратегий борьбы с бактериальными инфекциями, в частности применение препаратов на основе антимикробных пептидов и их производных имеет огромное практическое значение с точки зрения борьбы с множественной лекарственной устойчивостью возбудителей и повышения эффективности лечения рецидивирующих инфекционных процессов.

Ключевые слова: уретрит, цистит, посткоитальный цистит, уровагинальная атрофия, антибиотикорезистентность, биофленки, антимикробные природные пептиды

Для цитирования: Ермакова Е.И. Комплексная терапия рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин. *Медицинский совет.* 2022;16(16):143–149. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-143-149>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Complex therapy of recurrent urinary infections

Elena I. Ermakova, <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>, ermakova.health@mail.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Recurrent urinary tract infections (RUTI) occur in 10–15% of women of reproductive age and in 20% of menopausal women and have an extremely negative impact on quality of life. Urinary tract infections (UTIs) account for about 40% of all hospital-acquired infections and 50% of bacterial infections resulting in long-term hospitalisation. In Russia, 26–36 million cases of acute cystitis are reported each year. Because of its high prevalence, UTI is an economic problem. Clinically, UTI is more often manifested as acute urethritis or cystitis. Antibiotic therapy is a fundamental treatment for RUTI, but has a number of negative consequences. Antimicrobial resistance is an enormous challenge and a serious threat to global health, prompting the search for alternative strategies. Natural antimicrobial peptides have attracted the attention of researchers and clinicians for their broad therapeutic potential against bacteria, viruses and resistant intracellular bacterial communities (biofilms). This review details the etiology, classification, diagnosis and therapy of RUTI. Global data revealing the mechanisms of action of antimicrobial peptides is presented. Commercially available peptide-based antimicrobials and their efficacy based on clinical trials are discussed. The development of new strategies to combat bacterial infections, in particular the use of drugs based on antimicrobial peptides and their derivatives, has been shown to be of great practical importance in terms of combating multidrug-resistant pathogens and increasing the effectiveness of treatment of recurrent infections.

Keywords: urethritis, cystitis, postcoital cystitis, vaginal atrophy, antibiotic resistance, biofilms, antimicrobial natural peptides

For citation: Ermakova E.I. Complex therapy of recurrent urinary infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(16):143–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-143-149>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из самых распространенных заболеваний в мире и встречаются более чем у 50% женщин в течение жизни, причем почти у трети из них наблюдается рецидив ИМП в течение 6–12 мес. [1]. ИМП составляют около 40% всех внутрибольничных инфекций и 50% – бактериальных инфекций, которые приводят к длительной госпитализации [2]. В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев острого цистита [3]. Из-за высокой распространенности ИМП представляют собой экономическую проблему. Так, в Соединенных Штатах Америки около 11 млн человек в год лечатся от ИМП, что обходится бюджету страны примерно в 6 млрд долл. [4].

Клинически ИМП чаще проявляются в виде острого уретрита или цистита. Если обострения цистита повторяются ≥ 3 раз в течение 12 мес. или ≥ 2 раз в течение 6 мес., то говорят о рецидивирующих инфекциях мочевых путей (РИМП) [5]. Наиболее значимыми факторами риска развития РИМП у женщин являются:

- дистопия уретры (врожденное низкое расположение наружного отверстия уретры),
- цисто- и ректоцеле,
- недержание мочи и кала,
- эстрогенный дефицит и развитие атрофических процессов в урогенитальном тракте [6–8].

РИМП, по данным разных авторов, встречаются в 10–15% случаев у женщин репродуктивного возраста и в 20% случаев у женщин в менопаузе и оказывают крайне негативное влияние на качество жизни, трудоспособность и сексуальную активность [1, 9].

Внебольничные или внутрибольничные ИМП также классифицируются на осложненные и неосложненные. Осложненные ИМП требуют длительной терапии и возникают у пациентов с почечной недостаточностью, аномалиями развития мочевыводящих путей, хроническим обструктивным синдромом и задержкой мочи, различными осложнениями после оперативных вмешательств на мочеполовых органах. Осложненные ИМП также могут быть связаны с иммуносупрессией и постоянным использованием уретрального катетера. Эта категория ИМП повышает риск хронических и/или рецидивирующих инфекций [10].

ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Причиной возникновения острого уретрита или цистита в большинстве случаев являются бактерии, реже вирусы и грибы. Бактерии, принадлежащие к *Enterobacteriaceae*, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, а также *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophiticus*, *Enterococcus faecalis* и т. д. могут вызывать ИМП [11]. Однако среди всех видов бактерий-возбудителей ИМП наиболее часто выделяются уропатогенные штаммы *Escherichia coli*. На долю кишечной палочки приходится около 70–80% неосложненных

ИМП, 90% – внебольничных инфекций и 50% – внутрибольничных инфекций [4, 12].

Внедрению и колонизации мочевых путей уропатогенами препятствует ряд защитных факторов [13]:

- акт мочеиспускания, т.е. механический вымывающий эффект мочи;
- наличие мукополисахаридного слоя на слизистой оболочке мочевого пузыря;
- продукция антимикробных пептидов слизистой оболочки мочевого пузыря;
- низкий pH мочи и высокая осмолярность;
- наличие IgA в моче.

Адгезия микроорганизмов к уроэпителиальным клеткам возможна вследствие разрушения или изменения защитного мукополисахаридного слоя, нарушения кровообращения в стенке мочевого пузыря, изменения функциональной активности уротелия, снижения локального иммунитета и выработки антимикробных пептидов [13, 14].

Уропатогенная кишечная палочка проникает в систему мочевыводящих путей и колонизирует периуретральную область и уретру. Затем бактерии достигают мочевого пузыря и прикрепляются к поверхностному эпителию с помощью фимбриальных и нефимбриальных адгезинов [4]. Адгезивные бактерии могут интернализироваться в уроэпителиальные фасеточные клетки, а затем проникать в цитоплазму, размножаться и образовывать устойчивые внутриклеточные бактериальные сообщества, называемые биопленками [2]. Иммунная система хозяина удаляет часть биопленок путем отшелушивания фасеточных клеток и выделения их с мочой, но оставшиеся бактерии могут существовать внутри биопленки длительное время, проявляя устойчивость к иммунным механизмам и антибактериальным агентам [15]. При благоприятных условиях уропатогены выходят из биопленки, переходят в подвижную форму и диссеминируют в просвет мочевого пузыря, вызывая очередное обострение ИМП.

Диагностика РИМП основывается на совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных. Основным клиническим симптомом острого цистита/уретрита является дизурия, встречающаяся у 90% пациентов [16]. Кроме того, женщины могут предъявлять жалобы на частые и urgentные позывы на мочеиспускание, боли и дискомфорт в области уретры и надлобковой области, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, гематурию, неприятный запах мочи [17].

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ 2021 г. «Цистит у женщин», всем пациентам при осложненном или рецидивирующем цистите рекомендовано выполнение общего (клинического) анализа мочи для выявления признаков воспаления мочевых путей и микробиологического исследования мочи для определения уропатогена и его чувствительности к антибактериальным препаратам. Женщинам с рецидивирующим (хроническим) циститом старше 40 лет с факторами риска мочекаменной болезни, интерстициального цистита или рака мочевого пузыря рекомендуется проведение УЗИ мочевого пузыря и цистоскопии [13].

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Лечение РИМП у женщин требует длительного времени и иногда командного междисциплинарного подхода.

Пациенткам с подтвержденным диагнозом РИМП в острой фазе рекомендовано применение антибактериальной терапии. Выбор препаратов осуществляется на основании результатов посевов с учетом чувствительности уропатогена. При невозможности проведения культурального исследования или при выраженной клинической картине выбор антибиотика проводится эмпирически с учетом наиболее распространенных возбудителей ИМП [18].

В соответствии с общеевропейскими и российскими клиническими рекомендациями в качестве первой линии для лечения острого неосложненного цистита рекомендуются следующие противомикробные препараты (табл.): нитрофурантоин (фуразидин), фосфомицин трометамол [13, 19].

Пациентам с неосложненным циститом не рекомендуется назначение антибиотиков группы хинолонов (фторхинолонов) из-за высокого уровня резистентных штаммов микроорганизмов, селекции мультирезистентных патогенов, повышенного риска *Clostridium difficile*-ассоциированного колита, а также из-за большого числа серьезных нежелательных побочных действий препаратов этой группы [13, 19].

Кроме того, женщинам с неосложненным циститом не рекомендуется назначение ампициллина, амоксициллина, ко-тримоксазола из-за высокого уровня резистентных к ним уропатогенов, в частности кишечной палочки [13].

Однако лечение пациенток с РИМП заключается не только в купировании острых симптомов. Основной целью в лечении пациентов с хроническими циститами является профилактика рецидивов [20]. Нередко для предупреждения обострений применяют антибактериальные препараты в низких дозах ежедневно или посткоитально длительное время (до 6–12 мес.), что приводит к крайне негативным последствиям [21, 22].

Одной из главных проблем в последние десятилетия является появление возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что в конечном

итоге приводит к неэффективности антибактериальных препаратов, увеличению сроков госпитализации и повышению стоимости лечения. В систематическом обзоре J. Tenney и др. [23] проанализировали опубликованные данные 25 исследований, включающих 31 284 пациента с подтвержденным диагнозом РИМП для определения факторов риска МЛУ выделенных уропатогенов. Авторы показали, что предыдущее лечение антибиотиками, применявшееся от 2 до 365 дней назад, было наиболее часто выявляемым фактором риска. Результаты исследования, полученные М. Сек и др. [24], продемонстрировали прямую корреляцию между частым использованием антибиотиков широкого спектра действия и повышенной устойчивостью бактерий к противомикробным препаратам. Авторы также отметили, что профилактическое лечение антибиотиками урологических больных чаще всего проводилось в Азии, Африке и Латинской Америке (86, 85 и 84% соответственно), в связи с чем устойчивость возбудителей ИМП к антибиотикам в данных регионах наиболее высокая (рис. 1).

Бактерии используют несколько механизмов для развития резистентности к антибактериальным препаратам [15]:

1) Мутации, приводящие к появлению новых механизмов устойчивости к антибиотикам (выработка ферментов, лизирующих антибиотики, модификация молекулы-

● **Рисунок 1.** Устойчивость возбудителей ИМП к антибиотикам в развитых и развивающихся странах (адаптировано [15])

● **Figure 1.** Antibiotic resistance of UTI pathogens in developed and developing countries (adapted from [15])



● **Таблица.** Рекомендуемые краткосрочные курсы антибактериального лечения неосложненного цистита у женщин (стандартная группа) [13, 19]

● **Table.** Recommended short-course antibiotic treatment for uncomplicated cystitis in women (standard group) [13, 19]

Субстанция	Дневная доза	Длительность, дни	Уровень эрадикации S-патоген	Чувствительность	Коллатеральный эффект	Безопасность/НПР
Антибиотики должны предпочтительно применяться при остром цистите						
Фосфомицина трометамол	3 000 мг 1 раз в день	1	++	+++	+++	+++
Фуразидин	100 мг 3 раза в день	5	++	+++	+++	+++
Нитрофурантоин	50 мг 4 раза в день	7	+++	+++	+++	++

Примечание. ++ – высокий; +++ – умеренный уровень.

мишени действия антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюксные помпы), изменение проницаемости внешней мембраны и т. д.).

2) Образование биопленок, устойчивых к антибиотикам.

Мутации в бактериальных популяциях происходят случайно и относительно медленно. Более быстрая форма устойчивости к антибиотикам возникает при горизонтальном переносе генов. Бактерии могут приобретать генетический материал от соседних устойчивых видов и включать мутантные гены в свой собственный геном [25]. Приблизительно 20% генома *Escherichia coli* было изменено с течением времени посредством горизонтального переноса генов [26]. Например, устойчивость к бета-лактамам (всем пенициллинам, цефалоспорином и монобактамам) связана с продукцией различных типов ферментов бета-лактамаз, которые гидролизуют антибиотики и делают их неэффективными. Модификации бактериальных геномов посредством горизонтального переноса генов обычно наблюдаются в сообществах биопленок, в которых бактериальная коммуникация необходима для их выживания [26].

Лечение антибиотиками может иметь эффект в отношении бактерий в планктонной фазе, которые высвобождаются биопленкой (рис. 2) и являются причиной инфекционных обострений, но не в состоянии устранить устойчивое бактериальное сообщество, которое в ней содержится [27].

В связи с глобальной проблемой антибиотикорезистентности, в настоящее время необходимо создание новых соединений антибиотиков и внедрение новых стратегий борьбы с бактериальными инфекциями.

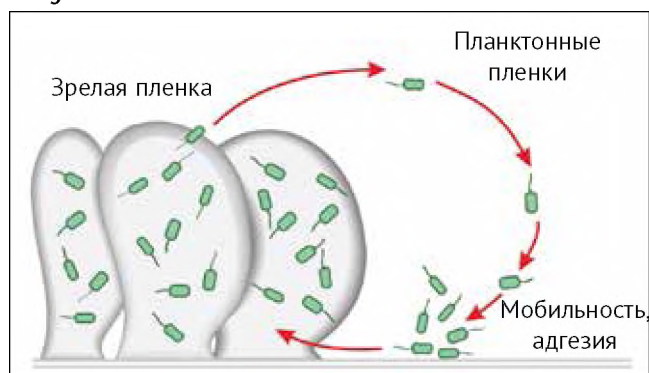
В этом плане внимание ученых привлекают антимикробные пептиды и их производные как инновационный класс бактерицидных препаратов с большим клиническим потенциалом.

АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ

Антимикробные пептиды (АП) были идентифицированы во всех сферах жизни. Поскольку у насекомых и растений нет адаптивной иммунной системы, АП являются их основной защитой от патогенных микроорганизмов [28, 29]. АП также продуцируются бактериями и другими микроорганизмами, помогая им защищать свою нишу в окружающей среде [28, 29]. Более разнообразную роль АП играют у высших эукариот, включая регуляцию путей как врожденного, так и адаптивного иммунитета [20]. Первые доказательства ведущей роли АП в системах защиты насекомых были получены в 1996 г. J.A. Hoffmann и его коллеги показали, что удаление генетического механизма синтеза антимикробных пептидов делает плодовых мух восприимчивыми к грибковым инфекциям [30, 31]. С тех пор АП были идентифицированы почти в каждом многоклеточном организме. База данных (<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>) в настоящее время содержит более 3 000 антимикробных пептидов, и предполагается, что это число будет увеличиваться в ближайшие годы.

Рисунок 2. Биопленки

Figure 2. Biofilms



Антимикробные пептиды, продуцируемые позвоночными, сгруппированы в два основных семейства: дефензины и кателицидины. В организме человека АП продуцируются несколькими типами клеток: нейтрофилами, макрофагами, кардиомиоцитами, лимфоцитами, кератиноцитами и эпителиальными клетками [32]. АП обычно содержат менее 100 аминокислот и в большинстве случаев включают положительно заряженные остатки (такие как лизин, аргинин и гистидин) [33]. Многие антимикробные пептиды имеют суммарный положительный заряд и поэтому называются катионными пептидами. Электростатические взаимодействия между катионными АП и анионными бактериальными мембранами приводят к нарушению мембранного потенциала, изменению проницаемости мембран и утечке метаболитов, что в конечном итоге вызывает гибель бактериальных клеток [33]. В дополнение к своей прямой антимикробной активности АП регулируют ключевые механизмы иммунного ответа. Показано, что у позвоночных АП действуют как хемоаттрактанты для лейкоцитов, повышая активность лейкоцитов/моноцитов и экспрессию провоспалительных цитокинов [29].

Поскольку многие АП действуют на липидные компоненты клеточной мембраны бактерий, они часто проявляют противомикробную активность широкого спектра [33]. Например, дефензины человека продемонстрировали антимикробную активность в отношении бактерий (грамположительных и грамотрицательных), грибов и вирусов, включая вирус гриппа А, аденовирус, вирус папилломы человека и вирус простого герпеса [34].

В ряде работ показано, что АП обладают эффективностью в отношении микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью и биопленок [35]. Так, человеческий кателицидин LL-37 демонстрирует не только бактерицидное действие на возбудителей с МЛУ, но и антибиопленочную активность [36].

Многие антибактериальные препараты, созданные на основе природных пептидов и их синтетических аналогов, в настоящее время зарегистрированы и применяются в клинической практике. Например, ванкомицин, телаванцин, полимиксин В показаны для лечения тяжелых инфекционных процессов: эндокардитов, менингитов, остеомиелитов, сепсиса, а бацитрацин, грамицидин и полимиксин В разработаны для местного применения [33].

АП используются во многих областях медицины: в дерматологии для лечения акне и розацеи, в офтальмологии для обработки линз, в хирургии для лечения ран, ожогов, в гинекологии и урологии для лечения воспалительных заболеваний мочеполовой системы [37–40].

В Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат для локального использования Суперлимф, представляющий собой комплекс природных антимикробных пептидов (в том числе один из самых сильных АП Протегрин (PG) и цитокинов – универсальных стимуляторов иммунной системы с активностью интерлейкинов (ИЛ-1, -2, -6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), трансформирующего фактора роста (ТФР β)). Естественный комплекс природных пептидов (цитокинов) разработан на кафедре иммунологии в Российском государственном медицинском университете (РГМУ). Изучение механизма действия и клинической эффективности препарата проводилось более 15 лет. Показано, что препарат обладает антибактериальным и противовирусным действием, а также стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов), активирует фагоцитоз, выработку цитокинов, индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, увеличивает активность естественных киллеров, обладает антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию тканей¹.

Установлено, что терапия препаратом Суперлимф способствует нормализации работы факторов мукозального иммунитета за счет модулирования экспрессии генов факторов врожденного иммунитета как в клетках слизистой оболочки влагалища, так и в клетках цервикального канала, а также приводит к восстановлению микробиоценоза влагалища и повышению колонизационной резистентности слизистых [41].

Ранее проведенные клинические исследования показали эффективность препарата Суперлимф в составе комплексной терапии кольпитов и цервицитов, в том числе вирусной этиологии (ВПГ, ЦМВ, ВПЧ) [42]. Положительным результатом локального применения комплекса пептидов/цитокинов явились эффективная элиминация условных патогенов и вирусов, нормализация микробиоценоза влагалища ($18,8 \pm 6,9\%$ против $2,6 \pm 2,6\%$ группы сравнения; $p_{1-2} < 0,05$), быстрая регенерация эпителия слизистой шейки матки по данным контрольных кольпоскопий [42]. Согласно результатам исследования 2019 г., у 93,02% пациенток после комплексной терапии, включающей препарат Суперлимф, рецидивы хронического цервицита отсутствовали в течение года [43].

В работе, проведенной на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России показано, что эффективность комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с применением препарата Суперлимф статистически значимо выше по сравнению с монотерапией (86,7 против 64,7%). Важно отметить, что реци-

дивирование ВПЧ инфекции к 6-му мес. наблюдения выявлено лишь у 4,5% в группе Суперлимф и 23,5% у женщин после монотерапии [44].

В недавнем проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом слепом исследовании оценена эффективность применения препарата Суперлимф в комплексном лечении хронического эндометрита (ХЭ) у пациенток с бесплодием. В исследование включены 64 пациентки в возрасте от 28 до 37 лет, которые были рандомизированы в 2 равные по составу группы. Женщинам обеих групп проводилась терапия доксициклином моногидратом, а пациентки основной группы дополнительно получали 2 курса препарата Суперлимф – по 1 свече 20 дней ректально с интервалом в 3 нед. Данные микробиологических исследований показали, что добавление локальной терапии комплексом антибактериальных пептидов и цитокинов приводит к элиминации 84,04% идентифицированных микроорганизмов из полости матки, в то время как в группе сравнения данный показатель составил 59,13% ($\chi^2 = 13,075$; $p < 0,001$). Также в основной группе статистически значимо снижалась выраженность хронического воспаления по данным иммуногистохимического исследования биоптатов из полости матки ($\chi^2 = 10,563$; $p = 0,002$) [45].

Кроме терапии воспалительных заболеваний репродуктивной системы, Суперлимф показан к применению в комплексном лечении хронических рецидивирующих неосложненных циститов у женщин.

Оценка эффективности комплексной терапии пациенток с РИМП с использованием лекарственного препарата Суперлимф проводилась ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. В проспективное рандомизированное исследование были включены 60 женщин с рецидивирующим циститом в возрасте от 18 до 50 лет. После рандомизации в 2 группы в соотношении 1 : 1 всем пациенткам проводилась антибактериальная терапия (фосфомицина трометамол 3 г), основная группа дополнительно получала 2 курса терапии суппозиториями Суперлимф ректально по 10 дней с интервалом в 30 дней. Результаты исследования показали, что комплексное лечение (антибактериальная терапия + Суперлимф® 25 ЕД) приводило к более выраженному, статистически значимому снижению клинической симптоматики и повышению качества жизни в сравнении с монотерапией фосфомицином ($p < 0,001$). Так, сумма баллов «классических» признаков (дисурия, боль, гематурия) в 1-й группе уменьшилась в 3,5 раза, во 2-й группе – в 1,7 раза, отличительных симптомов (боль в поясничной области, гнойные выделения, высокая температура) – в 5,1 и 1,9, дополнительных – в 2,1 и 1,3, а качество жизни – в 3,6 и 1,4 раза соответственно. В ходе проведенного исследования сделано заключение, что комбинированное применение антибиотиков и противомикробных пептидов увеличивает эффективность лечения пациенток с РИМП и удлиняет период ремиссии при цистите более чем на 1,5 мес. по сравнению с монотерапией антибиотиком [46].

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения СУПЕРЛИМФ® суппозитории ректальные и вагинальные 10 ЕД, 25 ЕД ЛС-001148-300921.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РИМП является одной из наиболее распространенных патологий у женщин. Частые обострения уретритов и циститов резко снижают трудоспособность, качество жизни пациентов, в том числе их сексуальную активность.

Антибиотикотерапия играет важную роль в лечении ИМП, но в последние годы подбор препаратов становится все более сложным из-за растущей резистентности уропатогенов к рутинно применяемым антибиотикам.

Осведомленность о частоте резистентности *E. coli* в данной области и установленные рекомендации по рациональной терапии антибиотиками должны иметь решающее значение при эмпирическом лечении ИМП.

Внедрение новых стратегий борьбы с бактериальными инфекциями, в частности применение препаратов на основе антимикробных пептидов и их производных имеет

огромное практическое значение с точки зрения борьбы с множественной лекарственной устойчивостью возбудителей и повышения эффективности лечения рецидивирующих инфекционных процессов.

Отечественный лекарственный препарат Суперлимф, содержащий комплекс природных антимикробных пептидов и цитокинов, согласно проведенным клиническим исследованиям, повышает эффективность лечения урогинекологических воспалительных заболеваний у женщин в составе комплексной терапии, способствует повышению локального иммунитета цервикального канала, влагалища и нижних мочевых путей, увеличивает колонизационную резистентность слизистых, приводит к быстрой регенерации эпителия и снижает количество последующих рецидивов.



Поступила / Received 04.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2022

Принята в печать / Accepted 15.08.2022

Список литературы / References

1. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653–660. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.190>.
2. Asadi Karam M.R., Habibi M., Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli. *Mol Immunol*. 2019;108:56–67. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.007>.
3. Лоран О.Б., Синякова Л.А. *Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы*. 4-е изд., переработанное и дополненное. М.: МИА; 2014. 84 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01007858442>.
Loran O.B., Sinyakova L.A. *Inflammatory diseases of the urinary system. Topical issues*. 4th ed. Moscow: MIA; 2014. 84 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01007858442>.
4. Mann R., Mediatl D.G., Duggin I.G., Harry E.J., Bottomley A.L. Metabolic adaptations of uropathogenic *E. coli* in the urinary tract. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:241. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00241>.
5. Haylen B.T., de Ridder D., Freeman R.M., Swift S.E., Berghmans B., Lee J. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourology Urodyn*. 2010;29(1):4–20. <https://doi.org/10.1002/nau.20798>.
6. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;17(4):259–268. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00350-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00350-2).
7. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
8. Mody L., Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women. *JAMA*. 2014;311(8):844–854. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.303>.
9. Laupland K.B., Ross T., Pitout J.D., Church D.L., Gregson D.B. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection*. 2007;35(3):150–153. <https://doi.org/10.1007/s15010-007-6180-2>.
10. Zacchè M.M., Giarenis I. Review Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(5):531–540. <https://doi.org/10.1517/13543784.2016.1161024>.
11. Hof H. Review Metabolic Adaptations of Uropathogenic *E. coli* in the Urinary Tract. *Urology*. 2017;56(2):172–179. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00241>.
12. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Терапевтический архив*. 2016;4:100–104. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016884100-104>.
Perepanova T.S. The 2015 Federal Clinical Guidelines for Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidney, Urinary Tract, and Male Genitals. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;4:100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016884100-104>.
13. Перепанова Т.С., Синякова Л.А., Локшин К.Л. *Цистит у женщин: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/14_2.
Perepanova T.S., Sinyakova L.A., Lokshin K.L. *Cystitis in women: clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/14_2.
14. Apodaca G. The Uroepithelium: Not Just a Passive Barrier. *Traffic*. 2004;5(3):117–128. <https://doi.org/10.1046/j.1600-0854.2003.00156.x>.
15. Kot B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic Escherichia coli. *Pol J Microbiol*. 2019;68(4):403–415. <https://doi.org/10.33073/pjm-2019-048>.
16. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
17. Wagenlehner F.M., Hoyme U., Kaase M., Funfstuck R., Naber K.G., Schiemann G. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(24):415–423. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0415>.
18. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G. 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):103–120. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
19. Перепанова Т.С., Синякова Л.А., Локшин К.Л. *Цистит бактериальный у взрослых: клинические рекомендации*. 2019. М.; 2019. 32 с. Режим доступа: <http://book.bsmi.uz/web/kitoblar/152370466.pdf>.
Perepanova T.S., Sinyakova L.A., Lokshin K.L. *Bacterial cystitis in adults: clinical guidelines*. 2019. Moscow; 2019. 32 p. (In Russ.) <http://book.bsmi.uz/web/kitoblar/152370466.pdf>.
20. Kranz J., Schmidt S., Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):17–19. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.09.006>.
21. Fisher H., Oluboyede Y., Chadwick T., Abdel-Fattah M., Brennan C., Fader M. et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):957–968. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30279-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30279-2).
22. Egrot C., Dinh A., Amarengo G., Bernard L., Birgand G., Bruyere F. et al. Antibiotic prophylaxis in urodynamics: Clinical practice guidelines using a formal consensus method. *Prog Urol*. 2018;28(17):943–952. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.10.001>.
23. Tenney J., Hudson N., Alnifaidy H., Li J.T.C., Fung K.H. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi Pharm J*. 2018;26(5):678–684. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.02.023>.
24. Cek M., Tandoğdu Z., Wagenlehner F., Tenke P., Naber K., Bjerklund-Johansen T.E. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients – a global perspective: results from the GPIU studies 2003–2010. *World J Urol*. 2014;32(6):1587–1594. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1218-9>.
25. Thomas C.M., Nielsen K.M. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3:711–721. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1234>.
26. Madsen J.S., Burmolle M., Hansen L.H., Sorensen S.J. The interconnection between biofilm formation and horizontal gene transfer. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(2):183–195. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00960.x>.
27. Graziottin A., Zanello P.P., D'Errico G. Recurrent cystitis and vaginitis: role of biofilms and persister cells. From pathophysiology to new therapeutic strategies. *Minerva Ginecol*. 2014;66(5):497–512. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245998/>.
28. Diamond G., Beckloff N., Weinberg A., Kisich K.O. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr Pharm Des*. 2009;15(21):2377–2392. <https://doi.org/10.2174/138161209788682325>.
29. Zhang L.J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides. *Curr Biol*. 2016;26(1):R14–R19. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.11.017>.
30. Lai Y., Gallo R.L. AMPed up immunity: How antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol*. 2009;30(3):131–141. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.003>.

31. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J.M., Hoffmann J.A. The dorsal-ventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll*/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996;86(6):973–983. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80172-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80172-5).
32. Lei J., Sun L., Huang S., Zhu C., Li P., He J. et al. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *Am J Transl Res*. 2019;11(7):3919–3931. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31396309/>.
33. Browne K., Chakraborty S., Chen R., Willcox M.D., StClair Black D., Walsh W.R., Kumar N. A New Era of Antibiotics: The Clinical Potential of Antimicrobial Peptides. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7047. <https://doi.org/10.3390/ijms21197047>.
34. Jenssen H., Hamill P., Hancock R.E. Peptide antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):491–511. <https://doi.org/10.1128/CMR.00056-05>.
35. Chung P.Y., Khanum R. Antimicrobial peptides as potential anti-biofilm agents against multidrug-resistant bacteria. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50(4):405–410. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.12.005>.
36. Bucki R., Leszczynska K., Namiot A., Sokolowski W. Cathelicidin LL-37: A multitask antimicrobial peptide. *Arch Immunol Ther Exp*. 2010;58(1):15–25. <https://doi.org/10.1007/s00005-009-0057-2>.
37. Ma Z., Kochergin N., Olisova O., Snarskaya E. Ma. Z Topical antimicrobial peptides in combined treatment of acne patients. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(4):1533–1538. <https://doi.org/10.1111/jocd.14300>.
38. Obuobi S., Tay H.K., Tram N.D.T., Selvarajan V., Khara J.S., Wang Y., Ee P.L.R. Obuobi S Facile and efficient encapsulation of antimicrobial peptides via crosslinked DNA nanostructures and their application in wound therapy. *J Control Release*. 2019;10(513):120–130. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.10.013>.
39. Ahmad A., Ahmad E., Rabbani G., Haque S., Arshad M., Khan R.H. Ahmad A. Identification and design of antimicrobial peptides for therapeutic applications. *Curr Protein Pept Sci*. 2012;13(3):211–223. <https://doi.org/10.2174/138920312800785076>.
40. Kuhlmann N., Nehls C., Heinbockel L., Correa W., Moll R., Gutschmann T. et al. Encapsulation and release of Aspidasept peptides in polysaccharide formulation for oral application. *Eur J Pharm Sci*. 2021;1(158):105687. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105687>.
41. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Дanelян С.Ж., Свитич О.А., Залеская С.А. и др. Колонизационная резистентность и напряженность факторов врожденного иммунитета слизистых влагалища у пациенток с хроническим эндометритом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(2):48–56. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-2-48-56>.
Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Danelyan S.Zh., Svitch O.A., Zaleskaya S.A. et al. Resistance and levels of innate immune factors of the vaginal mucosa in patients with chronic endometritis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(2):48–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-2-48-56>.
42. Корева Н.В., Доброхотова Ю.Э. Локальная цитокиноterapia в гинекологической практике (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;(4):21–26. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduksii/2013/4/031025-7217201345>.
Koreeva N.V., Dobrokhotova Yu.E. Topical cytokine therapy in gynecological practice (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;(4):21–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduksii/2013/4/031025-7217201345>.
43. Хурасева А.Б., Гайдарова А.Х., Манжосова М.И., Роговская С.И. Оптимизация лечения цервицитов в раннем репродуктивном возрасте с помощью локальной цитокинотерапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;(3):48–51. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616348-51>.
Khuraseva A.B., Gaidarova A.Kh., Manzhosova M.I., Rogovskaya S.I. Optimization of local cytokine therapy for cervicitis at an early reproductive age. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;(3):48–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201616348-51>.
44. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Гинекология*. 2019;21(1):28–32. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190284>.
Abakarova P.R., Prilepskaya V.N., Mezhevitynova E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical disease. *Gynecology*. 2019;21(1):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190284>.
45. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М., Копылова А.А., Глушаков Р.И., Будилова О.В. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита у пациенток с бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2022;(2):91–99. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>.
Tapiilskaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M., Kopylova A.A., Glushakov R.I., Budilovskaya O.V. et al. The effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(2):91–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>.
46. Аполихина И.А., Саидова А.С., Тетерина Т.А. Эффективность применения локальной цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом. *Акушерство и гинекология*. 2019;(12):167–173. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.167-172>.
Apolikhina I.A., Saidova A.S., Teterina T.A. Efficiency of local cytokine therapy used in the combination treatment of female patients with chronic cystitis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(12):167–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.167-172>.

Информация об авторе:

Ермакова Елена Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ermakova.health@mail.ru

Information about the author:

Elena I. Ermakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ermakova.health@mail.ru