

А.В. ЗАЙЦЕВ, д.м.н., профессор, Н.В. ТУПИКИНА

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра урологии

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ – МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

В статье представлен обзор современной литературы, посвященной вопросам этиологии и патогенеза, ключевым аспектам диагностики и лечения рецидивирующих инфекций мочевых путей.

Представленные клинические рекомендации должны способствовать более адекватному назначению антибиотиков у больных с инфекциями мочевых путей. Согласно им предпочтение следует отдавать антибиотикам с меньшим потенциальным риском увеличения уровня резистентности. Фторхинолоны и другие антибиотики широкого спектра действия должны быть препаратами резерва для терапии второй линии. Необходимо также минимизировать профилактическое применение антибиотиков у пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, пытаться устранить имеющиеся у больных факторы риска развития рецидивов и продолжить поиск альтернативных методов лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей.

Ключевые слова: рецидивирующая инфекция мочевых путей, антибактериальная терапия, резистентность, профилактика

Инфекция мочевыводящих путей является одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций, развивающейся преимущественно у женщин. При этом достижение быстрого облегчения симптомов путем оптимального подбора антимикробной терапии с одновременным контролем возбудителя и проведением профилактических мероприятий рецидива заболевания в настоящее время представляет собой непростую задачу. В эру растущей резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам необходимо их осторожное и взвешенное применение с учетом возможных факторов риска развития резистентности.

■ ВВЕДЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций, развивающейся преимущественно у женщин. Согласно данным ряда авторов, у 50–60% взрослых женщин в течение их жизни однократно отмечается клинический эпизод ИМП [1]. Как правило, ИМП проявляется в виде острого цистита, с жалобами на учащенное мочеиспускание и urgency, дизурию, в отдельных случаях – на примесь крови в моче. При этом достижение быстрого облегчения симптомов путем оптимального подбора антимикробной терапии с одновременным контролем возбудителя и проведением профилактических мероприятий рецидива заболевания в настоящее время представляет собой непростую задачу.

Рецидивирующая инфекция мочевых путей (РИМП) определяется как 2 неосложненных случая ИМП подряд в течение

6 мес. или, более традиционно, как получение 3 положительных культур в бактериологическом анализе мочи в течение предшествующих 12 мес. [2]. Большинство рецидивов происходит в первые 3 мес. после первичной инфекции, зачастую сопровождаясь кластеризацией инфекций. Maibek с соавт. (1972) было установлено, что примерно у половины женщин после спонтанного разрешения неосложненной ИМП в течение последующего года развивается рецидив данного заболевания [3]. Среди женщин в возрасте от 17 до 82 лет, имевших в анамнезе ИМП, рецидив был отмечен в 44% случаев в течение 1 года наблюдения (53% у женщин старше 55 лет и у 36% женщин младшего возраста) [4]. Результаты проспективного исследования 1 140 женщин Haylen et al. показали, что общая распространенность рецидивирующей ИМП составляет в среднем 19% [5].

■ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Большинство рецидивов ИМП происходит в результате реинфицирования, хотя в ряде случаев процесс обусловлен персистенцией микроорганизмов на уретелии (формирование внутриклеточных бактериальных сообществ, IBC) или наличием очагов инфекции, таких как камни, инородные тела, дивертикулы уретры, инфицированные почки [2]. Как правило, заболевания верхних и нижних мочевых путей имеют восходящий тип инфицирования вследствие локального распространения фекальной флоры из перианальной области к мочеполювой области, где организмы распространяются восходящим путем через мочеиспускательный канал. При этом почти в 85% случаев *Escherichia coli* оказывается возбудителем данного заболевания, *Staphylococcus saprophyticus* встречается в 10–15% случаев и лишь малая доля приходится на такие представители *Enterobacteriaceae*, как *Proteus* и *Klebsiella spp.*

Escherichia coli является главным возбудителем ИМП вследствие наличия факторов вирулентности, которые не только оказывают влияние на сродство возбудителя к уротелию (адгезия к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин), но и препятствуют развитию иммунного ответа пациента. Безусловно, помимо вирулентности и концентрации возбудителя, играют роль т. н. факторы риска развития обострения ИМП, к которым относятся:

1) анатомо-физиологические особенности женского организма (короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции – анус, влагалище; клиторо-уретральное расстояние, гипермобильность уретры, уретрогименальные спайки [10, 6], врожденные аномалии развития – эктопия мочевого пузыря, мочеточников [12, 7], дистопия наружного отверстия уретры, гипоплазия седалищных костей [11, 8], в т. ч. неврологические состояния у пожилых пациенток, связанные с повреждением спинного мозга [13, 9] либо диабетической нейропатией). Также в эту группу можно отнести такие патологические состояния, как релаксация и выраженное опущение тазового дна, которое ведет к увеличению объема остаточной мочи, что также является риском развития рецидивирующей ИМП [14, 10];

2) частые сопутствующие гинекологические заболевания – воспалительные процессы во влагалище, гормональные нарушения (в т. ч. гипострогенемия – ощелачивание pH влагалища и уменьшение количества *Lactobacillus*), приводящие к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры [6, 11], а также шеечно-вагинальные анти тела [7, 9–13];

3) поведенческие аспекты – частота половых актов (наличие ИППП) и характер применяемых контрацептивов (спермициды), что может повысить скорость влагалищной и периуретральной колонизации кишечной палочкой [8, 14].

Наличие гематурии и ургентного мочеиспускания, по мнению ряда исследователей, свидетельствует о присутствии в высокой степени вирулентной микрофлоры [15, 16]. К факторам риска развития ИМП относятся предшествующий половой контакт, новый половой партнер и применение спермицидов [17–21]. Nonoxynol-9, наиболее часто применяемый спермицид, токсичен для лактобактерий, особенно H₂O₂-продуцирующих, включая *Lactobacillus crispatus* [23]. Токсический эффект спермицидов менее выражен в отношении *E. Coli*, при этом ее адгезивные свойства могут даже усиливаться. Наблюдается более частая колонизация влагалища *E. Coli* у женщин, применяющих спермициды [24].

Кроме этого, риск повышается у больных моложе 15 лет и при наличии ИМП в анамнезе у матери. Продолжаются исследования индивидуальных генетических особенностей у больных ИМП, включая группу крови Lewis, основанную на параметрах 4 антигенов, кодируемых геном Le (локализован на хромосоме 19) и полиморфизма toll-like рецепторов [25, 26].

Поскольку *E. Coli* остается наиболее распространенным уропатогеном, составляя 65–95% микроорганизмов, выделяемых из мочевыводящих путей, многие эпидемиологические исследования сфокусированы на изучении резистентности *E. Coli* [27, 28]. Большое внимание сегодня уделяется связи

между назначением антибиотиков, их коллатеральным повреждающим действием и развитием резистентности уропатогенов. В регионах с высоким уровнем назначения фторхинолонов, по разным показаниям, отмечается и высокий уровень резистентности к ним по сравнению с регионами, где препараты этой группы назначаются реже [29]. Несмотря на имеющиеся утвержденные рекомендации по лечению ИМП, проведенные в разных странах исследования свидетельствуют о неправильном назначении антибиотиков как в госпитальной, так и в амбулаторной практике [30, 31].

Микроорганизмы обладают различными механизмами развития резистентности к антибиотикам. Приобретенная устойчивость характеризуется способностью отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Возможны ситуации, когда большая часть микробной популяции проявляет приобретенную устойчивость. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов. Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам: модификация мишени действия, инактивация антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс), нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, формирование метаболического «шунта». Важным элементом резистентности является локализация кодирующих генов: плазмидная или хромосомная. Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной – наблюдают распространение резистентного клона.

■ Рецидивирующая инфекция мочевых путей определяется как 2 неосложненных случая ИМП подряд в течение 6 мес. или, более традиционно, как получение 3 положительных культур в бактериологическом анализе мочи в течение предшествующих 12 мес.

Примером развития плазмидной резистентности является резистентность к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* и резистентность к фторхинолонам *Enterobacteriaceae*. Плазмиды нередко содержат гены, кодирующие резистентность к различным препаратам, поэтому микроорганизмы, устойчивые к одному антимикробному препарату, могут быть устойчивыми и к другим [32].

Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β-лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза ферментами β-лактамазами. К настоящему времени описано около 200 таких

ферментов, среди которых особое внимание уделяется β -лактамазам расширенного спектра действия (БЛРС), которые встречаются у *E. Coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Частота экспрессии БЛРС варьирует в зависимости от региона, однако получить точные национальные и международные данные не всегда возможно. Известно, что плазмиды в настоящее время обнаруживаются в регионах, где ранее они не выявлялись.

Карбапенемы в большинстве случаев остаются эффективными в отношении микроорганизмов, продуцирующих БЛРС. Вместе с тем отмечается увеличение частоты встречаемости карбапенем-резистентных *Enterobacteriaceae* благодаря экспрессии ферментов карбапенемаз. В клиническом отношении наиболее значимыми карбапенемазами являются *Klebsiella pneumoniae* карбапенемаза (KPC) и New Delhi metallo- β -lactamase-1 (NDM-1).

■ Урокультура остается золотым стандартом для подтверждения ИМП, однако получение результата требует более 24 ч. В большинстве случаев диагноз основывается на клинико-anamnestических, физикальных данных и результате анализа мочи

Экспрессия KPC обнаружена у многих *Enterobacteriaceae*, включая *E. Coli* и *Proteus*, а также у не относящейся к этому классу микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*. Помимо β -лактамов (цефалоспоринов и карбапенемов), эти штаммы микроорганизмов обычно обладают резистентностью к хинолонам и аминогликозидам [33]. Долгое время считалось, что KPC резистентность встречается только в США, где была впервые выявлена в 2001 г., однако в 2005 г. KPC обнаружена во Франции у больного, недавно госпитализированного в США. Этот энзим является хромосомальным сегментом, способным к внедрению в различные плазмиды, что способствует быстрой и межвидовой передаче [34]. Другой проблемой является ненадежность определения резистентности с помощью стандартных методов. Выявить *in vitro* резистентность к карбапенемам, определяя чувствительность к меропенему и имипенему, не всегда возможно, потому что некоторые микроорганизмы-носители остаются в зоне чувствительности. Определение чувствительности к эртапенему дает лучшие результаты, чем к другим карбапенемам. При увеличении минимальной подавляющей концентрации (МПК) к карбапенемам для дальнейшего выявления резистентности необходимо применять модифицированный тест Hodge [35]. Следует признать, что эта специальная техника трудна в применении и, возможно, многие лаборатории не выявляют экспрессию KPC.

Карбапенемаза NDM-1 впервые была выявлена у больного, госпитализированного в Нью-Дели (Индия) в 2007 г. Ее распространенность в этом регионе в настоящее время оценивается от 5 до 18%. В 2010 г. резистентность, обусловленная наличием NDM-1, отмечена во всем мире, за исключением Центральной и Южной Америки. В 2012 г. в США сообщили

о 13 подобных случаях. Микроорганизмы с экспрессией NDM-1 обычно чувствительны к колистину и могут быть чувствительны к тигециклину и фосфомицину. Ген NDM-1 передается с различными плазмидами, нередко высокомолекулярными, между грамотрицательными микроорганизмами [36]. Они могут колонизировать человека и контаминировать воду и окружающую среду.

Определение локальной резистентности является трудной задачей. Многие больницы мониторируют резистентность в своих микробиологических лабораториях. Эти данные могут отражать в большей степени спектр нозокомиальной инфекции, чем встречающейся у амбулаторных пациентов. Поэтому больничные антибиотикограммы свидетельствуют о более высоком уровне резистентности в данном регионе [37]. Вместе с тем IDSA рекомендует избегать применения антимикробных препаратов при локальной резистентности к ним 20%, допуская, что врачи в амбулаторной практике могут не всегда следовать этим рекомендациям. Изучение резистентности микроорганизмов в амбулаторной практике имеет большое практическое значение.

Урокультура остается золотым стандартом для подтверждения ИМП, однако получение результата требует более 24 ч. В большинстве случаев диагноз основывается на клинико-anamnestических, физикальных данных и результате анализа мочи. Применение для этого тест-полосок является быстрым и экономически выгодным методом, позволяющим определить эстеразу лейкоцитов и наличие в моче нитритов. Этот метод имеет невысокую чувствительность, не все уропатогены могут превращать нитраты в нитриты. Даже при негативных показателях не всегда можно исключить ИМП. Вероятность ИМП возрастает при наличии гематурии и содержании в моче нитритов [38, 39]. Определяющим остается наличие характерных для ИМП симптомов, хотя при расстройствах мочеиспускания у женщин бактериурия может отсутствовать в 30–50% случаев. Вместе с тем невысокая бактериурия 10^2 КОЕ на фоне симптомов ИМП имеет определенную диагностическую ценность [40].

Когда диагноз не вполне ясен, допускается отсроченное назначение антибиотиков. В этих случаях выполняется посев мочи, при положительном результате через 48 ч назначается антимикробная терапия. В рандомизированном контролируемом исследовании данного подхода установлено, что больные в группе отсроченного назначения антибиотиков получали препарат реже, хотя в случае подтверждения ИМП симптомы у них сохранялись на 37% дольше, по сравнению с группой больных, получавших немедленную антимикробную терапию. Выраженность симптомов в обеих группах существенно не отличалась, а прогрессии ИМП и развития пиелонефрита у больных, получавших отсроченную терапию, не наблюдалось [41].

В связи с трудностью определения точного уровня географической резистентности во многих исследованиях изучались индивидуальные факторы риска развития резистентной ИМП. К этим факторам относятся возраст >60 лет, недавние международные путешествия, наличие ИМП в анамнезе, хронические заболевания, недавняя госпитализация и

предшествующая антибактериальная терапия [42–44]. Эти факторы риска должны рассматриваться при назначении эмпирического лечения и при их наличии необходимо исследование урокультуры до выбора антибиотика.

■ ДИАГНОСТИКА

Пациентам с рецидивирующей ИМП проводится тщательный сбор анамнеза, включая выявление возможных взаимоотношений эпизодов ИМП с половым контактом и методом контрацепции. Необходимо проведение гинекологического осмотра для исключения воспалительных заболеваний органов половой системы, заболеваний уретры, оценки топографо-анатомических взаимоотношений нижних мочевыводящих путей и половых органов, наличия атрофии влагалища либо выраженного пролапса тазовых органов (цистоцеле или выпадения матки). Возможное наличие остаточной мочи исключается с помощью УЗИ или катетеризации мочевого пузыря. УЗИ мочевыводящих путей и уретроцистоскопия выполняют для исключения анатомических аномалий и новообразований мочеполовой системы. Скрининг на предмет наличия сахарного диабета с последующей консультацией эндокринолога показан при наличии сопутствующих факторов риска. Лабораторные исследования при осложненном или рецидивирующем цистите, помимо общего анализа мочи (с определением нитритов и лейкоцитов), включают:

- бактериологическое исследование мочи, которое проводят для точного выявления возбудителя и его чувствительности к антибактериальным ЛС; а также обследование на инфекции, передаваемые половым путем (ПЦР из двух локусов – уретра, цервикальный канал);
- обследование на вирусные инфекции (ИФА для определения иммуноглобулинов к герпесу, цитомегаловирусу), мазок и посев отделяемого из влагалища с количественным определением лактобактерий) для исключения дисбиоза.

■ ЛЕЧЕНИЕ

Выбор антимикробных препаратов для лечения неосложненного цистита проводится с учетом имеющихся рекомендаций по лечению ИМП (EAU, AUA, IDSA, Российские национальные рекомендации 2014), в основу которых положены принципы доказательной медицины и результаты проведенных исследований [45–47]. В настоящее время доказанной эффективностью в лечении больных с инфекцией НМВП обладают несколько препаратов.

Нитрофурантоин. Нитрофурантоин является неактивным антисептиком, который активируется в моче микроорганизмами.

Микрористаллическая форма нитрофурантоина (Furadantin) быстро всасывается и вызывает желудочно-кишечные расстройства, поэтому применяется редко. Макрористаллический нитрофурантоин (Macrodan) имеет более крупную молекулу, абсорбируется медленнее. Третья форма нитрофурантоина – моногидрат макрористаллы или нитрофурантоин модифицированного высво-

бождения (Macrobid) состоит на 75% из нитрофурантоина моногидрата и на 25% из макрористаллов, при этом в желудке формируется гелеобразный матрикс и высвобождение препарата происходит медленно. Биоеквивалентность увеличивается при приеме препарата с пищей. Благодаря быстрой почечной экскреции терапевтическая концентрация в крови редко достигает оптимальных значений, и в лечении пиелонефрита или простатита препарат не применяется. Клиренс препарата пропорционален клиренсу креатинина, поэтому при наличии почечной недостаточности необходима коррекция суточной дозы.

Сравнительные исследования эффективности нитрофурантоина показали, что 3-дневный курс лечения ципрофлоксацином приводит к более высокому уровню эрадикации микроорганизмов, чем при лечении нитрофурантоином, однако клиническая эффективность оказалась одинаковой [48]. Пятидневный курс лечения нитрофурантоином сопоставим по результатам с 7-дневным курсом лечения триметоприм-сульфаметоксазолом [49]. Уропатогены редко приобретают вновь резистентность к нитрофурантоину, поэтому препарат назначают в случаях вероятного риска наличия резистентной к другим антимикробным препаратам микрофлоры. Вместе с тем менее распространенные при инфекции нижних мочевыводящих путей *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* и *Klebsiella* обычно по своей природе резистентны к нитрофурантоину.

■ Сравнительные исследования эффективности нитрофурантоина показали, что 3-дневный курс лечения ципрофлоксацином приводит к более высокому уровню эрадикации микроорганизмов, чем при лечении нитрофурантоином, однако клиническая эффективность оказалась одинаковой

Наиболее часто наблюдающиеся нежелательные явления (НЯ) при приеме препарата связаны с ЖКТ: тошнота, рвота и диарея. Реже наблюдается реакция гиперчувствительности: озноб, лихорадка, изменения клеточного состава крови и гепатит. Макрористаллический нитрофурантоин переносится больными лучше. Антациды, содержащие магний, могут нарушать абсорбцию нитрофурантоина и снижать его концентрацию в моче. Имеются сообщения о развитии на фоне лечения невротических и психических расстройств. Хронические легочные реакции при приеме нитрофурантоина в Великобритании, Швеции и Голландии за последние 30 лет составили 2,0, 5,3 и 3,4%. Не рекомендуется назначать нитрофурантоин вместе с флуконазолом в связи с усилением токсического воздействия на печень и легкие [50]. Недавно Французским агентством по фармакологической безопасности медицинских средств (AFSAPPS) было рекомендовано не применять нитрофурантоин для длительной профилактики ИМП из-за НЯ со стороны печени и легких, поэтому больные, принимающие этот пре-

парат, должны находиться под наблюдением и быть информированы о возможных осложнениях [51].

В России широко применяется фуразидина калиевая соль с магния бикарбонатом основным (Фурамаг), что обусловлено высокой чувствительностью основных уropатогенов (*E. Coli* – 96,8%; *Enterococcus spp.* – 100%; *Staphylococcus spp.* – 100%, «Дармис», 2011). В отличие от других нитрофуранов, препарат создает более высокие концентрации действующего вещества в моче [52].

Триметоприм-сульфаметоксазол. Комбинированный препарат, появившийся в клинической практике в 1970-е гг. Обладает бактериостатическим эффектом, быстро абсорбируется в ЖКТ, период полувыведения составляет около 10 ч, а почечная экскреция – 25–60% в течение первых 24 ч. Этот препарат традиционно используется для лечения первой линии в США. За прошедшее время отмечился существенный рост резистентности к данному препарату. В Канаде уровень резистентности в настоящее время составляет около 16%, достигая 21,4% у женщин ≤50 лет [53]. В Европе исследование ECO-SENS показало, что резистентность *E. coli* к триметоприм-сульфаметоксазолу при неосложненной ИМП в Португалии составила 26,7%, в то же время в Австрии только 9,5% [27]. В Испании в 2004 г. среди 3 013 уropатогенов резистентность к препарату отмечена в 33,8% случаев. По данным исследования «Дармис», в России уровень резистентности *E. coli* к триметоприм-сульфаметоксазолу превышает 20% [52]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов и Российским национальным рекомендациям, триметоприм-сульфаметоксазол не рассматривается в качестве препарата первой линии в лечении неосложненного цистита [45, 46].

Фосфомицин. Фосфомицин является ингибитором синтеза клеточной стенки микроорганизмов, структурно не похожим на другие антибиотики и проявляющим активность в отношении многих уropатогенов. Биоэквивалентность препарата составляет около 40%, а период полувыведения – 4 ч. Благодаря активной почечной экскреции создается высокая концентрация фосфомицина в моче, превышающая МПК для большинства уropатогенов [54].

Для лечения неосложненной ИМП рекомендуется однократная доза фосфомицина 3,0 гр. Фосфомицин не связывается с белками плазмы, поэтому в первый день лечения оказывается в моче, превышая в 440 раз МПК *E. Coli*. Такая концентрация сохраняется в течение 80 ч. Изменения дозы при нарушении функции почек или печени не требуется. Нежелательные явления включают тошноту, рвоту, диарею, головную и абдоминальную боль, вагинит. При наблюдении более чем за 800 больными умеренные НЯ отмечены только в 6,1% случаев [55, 56]. Больные должны быть предупреждены, что после однократного приема препарата симптомы регрессируют медленно в течение 2–3 дней, и это не свидетельствует о его неэффективности. Применение balsalazide и metoclopramide может приводить к снижению концентрации фосфомицина в сыворотке крови и моче. Фосфомицин безопасен при беременности.

Резистентность к фосфомицину наблюдается редко и обусловлена нарушением транспорта препарата в бактери-

альную клетку или энзиматической модификацией препарата. Вместе с тем многие микроорганизмы, резистентные к другим антибиотикам, в т. ч. продуцирующим БЛРС *E. Coli*, сохраняют чувствительность к фосфомицину [57]. При тестировании 47 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих БЛРС (в 79% случаев КРС и/или СТХ-М β-lactamases), которые были выделены из МВП у амбулаторных больных, было установлено, что около 90% микроорганизмов были резистентны к триметоприм-сульфаметоксазолу и левофлоксацину, а 40% были резистентны к карбапенемам. В то же время в 92% случаев наблюдалась чувствительность этих микроорганизмов к полимиксину В, в 87% – к тигециклину и в 79% – к фосфомицину.

■ **Резистентность к фосфомицину наблюдается редко и обусловлена нарушением транспорта препарата в бактериальную клетку или энзиматической модификацией препарата**

Сравнительные исследования эффективности фосфомицина в лечении неосложненной ИМП показали, что однократная доза препарата имеет одинаковую клиническую эффективность по сравнению с 5-дневным курсом триметоприм-сульфаметоксазола [58]. Клиническая эффективность фосфомицина была сопоставима с 7-дневным курсом лечения нитрофурантоином, эрадикация возбудителя составила 78 и 86% в ранние сроки, а спустя 4–6 нед. после окончания терапии – 96 и 91% соответственно [59].

Фторхинолоны. Ципрофлоксацин и левофлоксацин широко (и часто необоснованно) применяются в лечении ИМП. Бактерицидный эффект этих препаратов связан с воздействием на ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Фторхинолоны хорошо абсорбируются при приеме per os, имеют период полувыведения около 4 ч и являются время-зависимыми и доза-зависимыми препаратами. Прием фторхинолонов вызывает НЯ в основном со стороны ЖКТ, уровень их достигает 17%. Среди фторхинолонов ципрофлоксацин чаще других вызывает развитие колитов, обусловленных *Clostridium difficile*. Иногда отмечаются симптомы со стороны ЦНС (умеренная головная боль, редко – эпилептические припадки, особенно при применении вместе с НПВС и теofilлином) и аллергические реакции (сыпь). Известны случаи разрыва сухожилий (особенно Ахиллова сухожилия) на фоне лечения фторхинолонами, частота этих осложнений составила 3,2 случая на 1 000 больных, преимущественно старше 60 лет [60].

Резистентность к фторхинолонам стремительно растет и находится в зависимости от частоты их применения. Резистентность может передаваться микроорганизмам с генами через плазмиды. При смене в связи с ростом резистентности триметоприм-сульфаметоксазола на левофлоксацин в лечении ИМП уровень резистентности к последнему в США увеличился с 1 до 9% в течение 6 лет [61].

Анализ 11 799 назначений антибиотиков по поводу ИМП амбулаторным пациентам в Швейцарии в 2006–2008 гг. показал, что причиной назначения лечения 10 674 (90%) больным был бактериальный цистит. TMP-SMX был назначен 2 537 (22%) больным, а в 78% случаев для лечения были выбраны хинолоны [62].

Частота устойчивости к фторхинолонам в России превышает 15%, поэтому они не рекомендуются как препараты первого выбора. Фторхинолоны как препараты с хорошим проникновением в ткани резервируются для лечения более серьезных инфекций паренхиматозных органов [46].

Другие антибиотики. Исследование цефалоспоринов III поколения цефподоксима для лечения ИМП показало его меньшую эффективность по сравнению с ципрофлоксацином и равную эффективность по сравнению с триметоприм-сульфаметаксозолом [63, 64]. При сравнении амоксицилина/клавуланата с ципрофлоксацином установлено, что его эффективность была ниже даже при наличии чувствительности уропатогенов к амоксицилину/клавуланату. В рекомендациях IDSA применение β-лактамов ограничено в связи с опасностью роста резистентности, обусловленной селекцией штаммов микроорганизмов, продуцирующих БЛРС, и коллатеральным повреждающим эффектом этих препаратов [47]. В то же время исследования резистентности микроорганизмов в Испании в 2002–2004 гг. показали, что чувствительность основных уропатогенов (*E. Coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*) к цефиксиму составляла 95,8–98,6% [65]. Согласно данным исследования «Дармис», чувствительность *E.coli* к цефиксиму в РФ сохраняется на сравнительно высоком уровне (87,5%), превышающем уровень чувствительности к ципрофлоксацину (70,9%) [52]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что при невозможности использования рекомендуемых препаратов средствами выбора для лечения ИМП являются β-лактамы антибиотиков: цефалоспорины 2–3-го поколения или ингибиторзащищенные аминопенициллины.

Длительность лечения этими ЛС должна составлять не менее 5 сут. Рекомендуются: цефиксим внутрь 400 мг 1 р/сут, цефутоксим внутрь 250 мг 2 р/сут, цефтибутен внутрь 400 мг 1 р/сут или амоксициллин/клавуланат внутрь 500 мг/125 мг 3 р/сут.

Лечение рецидива неосложненной ИМП аналогично лечению острых эпизодов. При частых рецидивах с профилактической целью рекомендуют длительный прием антибактериальных препаратов в низких дозах [44]. В настоящее время доказана эффективность таких длительных курсов, которая для триметоприм-ко-тримоксазола составляет 2–5 лет, для других препаратов – до 6–12 мес. Вместе с тем длительный прием антибактериальных препаратов в субингибирующих дозах приводит к селекции резистентных штаммов уропатогенов, развитию НЯ, дисбиозов. К сожалению, после прекращения поддерживающего лечения в 30–50% случаев в течение 3–6 мес. наблюдается рецидив ИМП. В Российских национальных рекомендациях отмечается, что женщинам, четко связывающим рецидив ИМП с половым контактом, показана посткоитальная антибактериальная профилактика или

лечение рецидивов ИМП полными курсовыми дозами антибактериальных препаратов [46].

Оральные контрацептивы и антибиотики. Поскольку больные, страдающие ИМП, – нередко женщины детородного возраста, многие из которых принимают оральные контрацептивы (ОСР), вопрос об их взаимодействии с антибиотиками остается открытым. Несмотря на публикацию более 200 статей по этой теме, во многих случаях трудно установить их точное взаимодействие. Некоторые антибиотики (в частности, рифампицин), существенно подавляющие цитохром 3A4, могут увеличивать метаболизм ОСР, однако они не применяются для лечения неосложненной ИМП. Вместе с тем, учитывая серьезную природу этих последствий, рекомендуется применять альтернативные методы контрацепции в дополнение к ОСР до первого менструального цикла после лечения антибиотиками [66].

Внутрипузырная фармакотерапия. Проведен ряд исследований, посвященных изучению эффективности различных препаратов для внутрипузырного введения, оказывающих протективное действие на уротелий и препятствующих адгезии уропатогенов [67]. Torella et al. (2013) сравнили количество эпизодов ИМП в течение 6–12 мес. у 69 больных, разделенных на три группы, в зависимости от вида профилактики. В 1-й группе проводилось внутрипузырное введение 1,6%-ной гиалуроновой кислоты и 2%-ного хондроитинсульфата (Ialulir 1; IBSA). Раствор инстиллировали в мочевого пузырь один раз в неделю в течение 4 нед., затем один раз каждые 15 дней в течение 2 мес., затем один раз в 30 дней на протяжении 2 мес. Во второй группе больных введение препарата по этой схеме сочеталось с назначением фосфомицина по 3,0 гр. каждые 10 дней в течение 6 мес., и в третьей группе больные получали только фосфомицин. За время наблюдения эпизоды ИМП отсутствовали у 72,7% больных в 1-й группе, у 75% больных во 2-й группе и у 30,4% в 3-й. Авторы считают внутрипузырную фармакотерапию раствором гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата эффективным методом лечения и профилактики ИМП [68]. Вместе с тем необходимость регулярной катетеризации мочевого пузыря и стоимость препаратов этой группы ограничивают широкое клиническое применение данного метода.

■ Частота устойчивости к фторхинолонам в России превышает 15%, поэтому они не рекомендуются как препараты первого выбора. Фторхинолоны как препараты с хорошим проникновением в ткани резервируются для лечения более серьезных инфекций паренхиматозных органов

Альтернативные методы лечения и профилактики ИМП. В связи с замедлением создания новых антибиотиков и ростом резистентности микроорганизмов к антибиотикам в настоящее время очевидна необходимость их более рационального применения. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU, 2012) по лечению рецидивирующей

неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей (НМВП) у женщин предлагается в первую очередь рассмотреть меры профилактики без использования антибиотиков и проводить антибактериальную профилактику только в случае безуспешности профилактических мер без использования антибиотиков (LE:1a, GR: A).

Результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности антибиотика (ципрофлоксацин) и симптоматического лечения (ибупрофен) у 79 больных с инфекцией НМВП показали, что сроки регресса симптомов заболевания были практически одинаковыми в обеих группах. На 4-й день лечения 58,3% больных, получавших ципрофлоксацин, и 51,5% больных, получавших ибупрофен, отметили полный регресс симптомов (сумма баллов по шкале симптомов = 0), а на 7-й день лечения их число составляло 75% и 60,6% соответственно (P-value 0,306). На 7-й день лечения негативная урокультура (бактериурия $<10^2$ КОЕ) выявлена у 71,9% больных в группе ципрофлоксацина и у 48,5% больных в группе ибупрофена. Лишь 33% больных, получавших ибупрофен, в дальнейшем была назначена антимикробная терапия в связи с рецидивом заболевания. В остальных случаях наблюдалась асимптоматическая бактериурия, не требовавшая применения антибиотиков [69].

■ Применение препарата Уро-Ваксом включено в рекомендации Европейской ассоциации урологов с 2011 г. для лечения и профилактики рецидивов ИНМП, независимо от вида возбудителя (степень рекомендаций – В, уровень доказательности – 1А)

Наиболее изученным вариантом неантибактериальной профилактики ИМП является иммуноактивная профилактика, при которой антигены патогенных микроорганизмов применяются перорально или местно и стимулируют повышение иммунного ответа в местах инфицирования, таких как мочевыводящие пути. Лиофилизат бактериального лизата 18 штаммов *E. Coli* (Уро-Ваксом) активирует неспецифический иммунитет слизистых оболочек и специфический иммунный ответ организма. Лекарственная форма представлена капсулами 6 мг для перорального применения. По данным клинических исследований, проведенных по принципам доказательной медицины, отмечалось уменьшение числа рецидивов цистита от 35 до 65% в результате применения Уро-Ваксома по сравнению с плацебо, а также уменьшение потребления антибиотиков. При проведении метаанализа 11 слепых контролируемых исследований препарат продемонстрировал достоверное снижение частоты РИМП [70]. За пять лет клинического использования лечение этим препаратом получили более миллиона больных. Применение препарата Уро-Ваксом включено в рекомендации Европейской ассоциации урологов с 2011 г. для лечения и профилактики рецидивов ИНМП, независимо от вида возбудителя (степень рекомендаций – В, уровень доказательности – 1А) [45].

Имеются сообщения о применении в комплексном лечении больных РИМП с положительным клиническим эффектом таких иммуноактивных препаратов, как лонгидаза, галавит [71, 72].

Закономерный интерес представляет применение в лечении и профилактике РИМП фитопрепаратов. Опубликованный недавно анализ проведенных в странах Восточной Европы (включая Россию) и Центральной Азии исследований эффективности комбинированного препарата Канефрон (в составе – трава золототысячника, корень любистока и листья розмарина) подтвердил, что благодаря его диуретическому, спазмолитическому, противовоспалительному, антиоксидативному, антимикробному и нефропротективному действию препарат имеет положительное клиническое значение при РИМП. Необходимо дальнейшее изучение его действия в ходе хорошо спланированных, проспективных, рандомизированных клинических исследований [73].

Альтернативным методом профилактики РИМП является также применение препаратов клюквы (действующее вещество – проантоцианидин А). Механизм действия заключается в подавлении синтеза фимбрий, при длительном воздействии его на *E. Coli* ее адгезивная способность снижается [74]. Ежедневное потребление продуктов клюквы, содержащих не менее 36 мг проантоцианидин А, может быть рекомендовано для профилактики РИМП [45, 46].

Применение пробиотиков в целях профилактики РИМП является популярной и давно обсуждаемой темой. Суспензии непатогенных штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* или *Saccharomyces* вводят во влагалище для колонизации эпителия, предотвращения адгезии и вытеснения патогенных микроорганизмов [75, 76]. Влагалище у больных РИМП в меньшей степени содержит H_2O_2 -продуцирующие лактобактерии и чаще колонизировано *E. Coli*. В недавнем исследовании, проведенном в Сиэтле, 48 женщин с ИМП в анамнезе получали интравагинально *Lactobacillus crispatus* (Lactin-V) в течение 10 нед. Это лечение значительно снизило частоту рецидивов ИМП по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо ($p < 0,01$) [77]. В другом рандомизированном исследовании эффективность H_2O_2 -продуцирующих лактобактерий оказалась ниже, чем эффективность антимикробной профилактики триметоприм-сульфаметаксозолом [78]. Необходимо проведение дальнейших, более крупных рандомизированных исследований. В руководстве Европейской ассоциации урологов отмечено, что регулярное интравагинальное применение пробиотиков, содержащих лактобактерии, может быть рекомендовано для профилактики РИМП (степень рекомендаций – С) [45].

Другой подход в отношении РИМП без применения антибиотиков заключается в применении низковирулентных штаммов микроорганизмов для колонизации МВП и подавления их инфицирования патогенными штаммами, что показано в некоторых клинических исследованиях [79].

Хорошие перспективы для применения в качестве антимикробной терапии при РИМП имеют препараты бактериофагов [80, 81]. Эти лечебно-профилактические средства содержат поликлональные фаги широкого спектра действия,



Уро-Ваксом®

капсулы 6 мг



Иммунотерапия инфекций мочевыводящих путей

Представительство компании
«Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

чья активность распространяется, в частности, и в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам. Основными достоинствами бактериофагов являются: высокая чувствительность условно-патогенной микрофлоры к бактериофагам, сочетаемость со всеми видами традиционной антибиотикотерапии, отсутствие противопоказаний.

Альтернативное лечение женщин в постклимактерическом периоде включает местную эстроген-заместительную терапию. Местное применение эстриола может привести к существенному снижению частоты возникновения ИМП и повышению уровня лактобактерий во влагалище, что способствует улучшению влагалищного биоценоза [82].

У пациенток с частыми посткоитальными циститами, наличием выраженных уретро-гименальных спаек, гипермобильности или влагалищной эктопии дистального отдела уретры патогенетическое лечение, помимо посткоитальной антимикробной профилактики (особенно в случаях ее невысокой эффективности), может включать проведение оперативной коррекции анатомических нарушений: транспозицию дистального отдела уретры, рассечение уретро-геме-

нальных спаек вне обострения хронического воспалительного процесса [83, 84].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что в эру растущей резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам необходимо их осторожное и взвешенное применение с учетом возможных факторов риска развития резистентности. Клинические рекомендации должны способствовать более адекватному назначению антибиотиков у больных ИМП. Предпочтение надлежит отдавать антибиотикам с меньшим потенциальным риском увеличения уровня резистентности. Фторхинолоны и другие антибиотики широкого спектра действия должны быть резервированы для терапии второй линии. Необходимо минимизировать профилактическое применение антибиотиков при РИМП, пытаться устранить имеющиеся у больных факторы риска развития рецидивов и продолжить поиск альтернативных методов лечения и профилактики ИМП.



ЛИТЕРАТУРА

1. Khunda A, Elneil S. Recurrent Urinary Tract Infections Associated with Gynecological Disorders. *Curr Bladder Dysfunct Rep.*, 2012, 7 (2): 131-140.
2. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int JAntimicrob Agents*, 2001, 17 (4): 259-68.
3. Mabeck CE. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women. *Postgrad Med J.*, 1972, 48 (556): 69-75.
4. Ikaheimo R et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis.*, 1996, 22 (1): 91-9.
5. Haylen BT et al. Recurrent urinary tract infections in women with symptoms of pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.*, 2009, 20(7): 837-42.
6. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis.*, 1999, 29: 1600-160.
7. Hernandez-Rey AE, Vitenson J, McGovern PG. Duplicated ectopic hydroureter presenting as a hydrosalpinx, with chronic pelvic pain and recurrent urinary infections. *Fertil Steril.*, 2007, 88 (6): 1677.
8. Zimmer M et al. Pregnancy in a woman with treated bladder extrophy, split pelvis and hypoplasia of ischial bones. Case report. *Neuro Endocrinol Lett.*, 2008, 29 (3): 292-4.
9. Szucs K, O'Neil KM, Faden H. Urinary findings in asymptomatic subjects with spina bifida treated with intermittent catheterization. *Pediatr Infect Dis J.*, 2001, 20 (6): 638-9.
10. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol.*, 1999, 17 (6): 415-20.
11. Stamey TA, Timothy MM. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. III. Vaginal glycogen concentrations. *J Urol.*, 1975, 114 (2): 268-70.
12. Stamey TA et al. The immunologic basis of recurrent bacteriuria: role of cervicovaginal antibody in enterobacterial colonization of the introital mucosa. *Medicine (Baltimore)*, 1978, 57 (1): 47-56.
13. Raz R et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.*, 2000, 30 (1): 152-6.
14. Scholes D et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.*, 2000, 182 (4): 1177-82.
15. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health*, 1990, 80 (3): 331-3.
16. Stamm WE, McKevitt M, Roberts PL et al. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis*, 1991, 13 (1): 77-84.
17. Foxman B, Gillespie B, Koopman J et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol*, 2000, 151 (12): 1194-205.
18. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*, 2000, 182 (4): 1177-82.
19. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*, 1996, 335 (7): 468-74.
20. Fihn SD, Latham RH, Roberts P et al. Association between diaphragm use and urinary tract infection. *JAMA*, 1985, 254 (2): 240-5.
21. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol*, 2010, 184 (2): 564-9.
22. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*, 1996, 22 (1): 91-9.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.