



Ниткин Д.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Актуальные аспекты рецидивирующей инфекции мочевых путей

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 15.09.2022

Принята: 18.10.2022

Контакты: nitkin@tut.by

Резюме

В статье представлен обзор современных данных по профилактике рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин. Отдельное внимание уделено актуальным аспектам эпидемиологии и этиологии рассматриваемой проблемы, а также факторам риска развития рецидивов. В соответствии с рекомендациями гайдлайна Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению инфекции мочевых путей, а также с позиции доказательной медицины рассмотрены основные методы профилактики. Акцентируется внимание на неантибактериальных методах профилактики, а также эффективности и безопасности фитопрофилактики рецидивов клинической манифестации инфекции мочевых путей.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, рецидивирующая инфекция мочевых путей, циститы, методы профилактики, фитопрофилактика

Nitkin D.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Actual Aspects of the Recurrent Urinary Tract Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 15.09.2022

Accepted: 18.10.2022

Contacts: nitkin@tut.by

Abstract

The article provides an overview of the up-to-date data on the prevention of recurrent urinary tract infection in women. Special attention is paid to the current aspects of the epidemiology and etiology of the problem, as well as the risk factors for the development of relapses. The main methods of prevention are considered in accordance with the recommendations of the European Association of Urology Guidelines for the diagnosis and treatment of urinary tract infections and to the standpoint of evidence-based medicine. Attention is focused on non-antibacterial methods of prophylaxis especially on

the effectiveness and safety of phytoprophylaxis of recurrences of clinical manifestations of urinary tract infection.

Keywords: urinary tract infection, recurrent urinary tract infection, cystitis, methods of prevention, phytoprophylaxis

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в урологической практике является рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей (ИНМП), под которой понимают 2 рецидива клинической манифестации инфекции в течение 6 месяцев или 3 в течение 1 года. Встречается данное заболевание преимущественно у женщин репродуктивного возраста. По данным литературы, от 10 до 20% женщин страдают рецидивирующим течением инфекции нижних мочевых путей. При неадекватном лечении острого цистита почти у половины пациенток может наступить рецидив инфекции нижних мочевых путей в течение года [2, 4].

Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей представляет собой не только медицинскую, но и огромную социально-экономическую проблему. Отмечается увеличение временной нетрудоспособности пациенток. Ежегодно затраты на лечение инфекций нижних мочевых путей достигают нескольких миллиардов долларов. Кроме того, на фоне обострения инфекции значительно снижается качество жизни пациенток. Постоянные рецидивы приводят к нарушению психоэмоционального состояния женщин, вплоть до развития неврозов и психосоматической симптоматики [3, 4].

В отечественной и зарубежной литературе до сих пор не существует единого объяснения стойкого характера рецидивирования инфекции нижних мочевых путей у женщин. Тем не менее выделяют множество факторов, с которыми пациенты связывают наступление обострений ИНМП. Наиболее часто причиной рецидивирования является переохлаждение организма, что является скорее триггерным фактором. Молодые сексуально активные женщины зачастую связывают обострения ИНМП с половыми контактами. В целом факторы, предрасполагающие к рецидивированию, можно разделить на поведенческие, урогенитальные и биологические. Так, причинами рецидивов ИНМП могут быть аномалии положения наружного отверстия уретры, инфекции, передающиеся половым путем, различные гинекологические заболевания, нарушения биоценоза влагалища, несоблюдение правил личной гигиены, всевозможные нарушения уродинамики. Разумеется, при выявлении указанных причин их устранение будет являться залогом успешного лечения пациенток с рецидивирующей ИНМП. Однако далеко не всегда в случаях стойкого рецидивирования ИНМП присутствуют явные тому причины. Для того чтобы разобраться в этой проблеме, необходимо обратить внимание на этиологию заболевания. Европейская ассоциация урологов выделяет целый ряд факторов риска рецидивирования клинической манифестации инфекции мочевых путей (ИМП) для молодых и пожилых (постменопаузальных) женщин (см. таблицу) [5].

Наибольшую роль в развитии инфекции нижних мочевых путей играют микробы семейства энтеробактерий, преимущественно штаммы кишечной палочки. При этом, по данным разных авторов, кишечная палочка является главным этиологическим фактором развития инфекции мочевых путей не менее чем в 70% случаев. В то же

Возраст-ассоциированные факторы риска рецидива ИМП
Age-associated risk factors for UTI recurrence

Молодые и пременопаузальные	Постменопаузальные и пожилые
Половая жизнь	История ИМП до менопаузы
Использование спермицидов	Недержание мочи
Новый половой партнер	Атрофический вагинит вследствие эстрогенной недостаточности
Наличие ИМП в анамнезе у матери	Цистоцеле
ИМП в течение детского возраста	Наличие остаточной мочи

временя причиной инфекции нижних мочевых путей являются такие микроорганизмы, как клебсиелла, протей, стрептококк, стафилококк и энтерококк. В целом доля их составляет около 20%. Однако при рецидивирующей инфекции мочевых путей удельный вес кишечной палочки в этиологической структуре снижается. Так, по нашим данным, микробный спектр мочи при рецидивирующей инфекции представляется уже следующим образом: *E. coli* – 54,8%, *Enterococcus faecalis* – 30,4%, другие – 17,8%. Представленный факт делает обязательным выполнение посева мочи на микрофлору у пациентов данной категории [1].

Частые рецидивы инфекции мочевых путей приводят к широкому, порой бесконтрольному, применению антибиотиков, что в свою очередь приводит к возрастанию резистентности уропатогенов к антимикробным средствам. Именно поэтому постоянно растущий уровень резистентности микроорганизмов к используемым антибиотикам становится серьезной проблемой в лечении рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. В этой связи некоторые группы антибактериальных препаратов потеряли свою актуальность в лечении пациентов этой категории. В исследовании ДАРМИС (2018) в категории неосложненных ИМП уровень резистентности кишечной палочки к ципрофлоксацину составил 27,9%, а среди осложненных ИМП резистентность кишечной палочки к ципрофлоксацину достигала почти 45,9%. Поэтому фторхинолоны не рекомендованы для лечения неосложненной инфекции мочевых путей (FDA, 2016, EAU, 2019). Таким образом, сегодня в медицине существует огромная проблема в виде растущей резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Зачастую в литературе можно встретить термин «кризис антибиотика». Действительно, в последние десятилетия фармацевтическая промышленность выпускает все меньше и меньше принципиально новых антибактериальных средств, а применение антибиотиков с каждым годом расширяется. Очевидно, что перспектива решения сложившейся проблемы состоит в рационализации подходов к использованию существующих антибактериальных средств, а также в поиске альтернативных методов лечения и профилактики рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей [2–5].

С целью сохранения резерва эффективности существующих антибактериальных препаратов для настоящего и будущих поколений 11 сентября 2001 года Всемирная организация здравоохранения опубликовала Глобальную стратегию по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Стратегия предполагает рациональное использование антибактериальных препаратов строго по показаниям с учетом локальной чувствительности и по назначению врача.

На сегодняшний день с целью предупреждения рецидивов инфекции нижних мочевых путей профессиональными урологическими ассоциациями разных стран

определены несколько направлений профилактического лечения: поведенческая терапия по устранению факторов риска, антибактериальная профилактика, иммуноактивная профилактика, гормональная профилактика местными эстрогенами, профилактика с использованием D-маннозы, профилактика пробиотиками, применение эндовезикальных инстилляций, профилактика препаратами клюквы и фитопробиотиками [5].

Поведенческая терапия рассматривается как базовый вариант профилактики и включает в себя: диету (ограничение острой пищи и алкоголя), водную нагрузку (дополнительный прием до 1500 мл жидкости в сутки или увеличение среднесуточного объема выпитой жидкости на 50%), режим мочеиспусканий (мочеиспускание «по часам», не задерживать мочу в мочевом пузыре), посткоитальное мочеиспускание, соблюдение личной гигиены и избегание переохлаждений [4, 5].

Антимикробная профилактика. Применение противомикробных препаратов с целью профилактики рецидивирования инфекции мочевых путей у взрослых женщин имеет несколько стратегий, однако неоднозначно оценивается многими специалистами-урологами. Противомикробные препараты можно назначать в виде постоянной профилактики низкими дозами в течение длительных периодов (от трех до шести месяцев) или в качестве посткоитальной профилактики, поскольку обе схемы снижают частоту ИМП.

Длительная профилактика имеет эффективность до 95% и основана она на снижении микробной нагрузки в мочевых путях, за время которой происходит восстановление защитных механизмов слизистой уrogenитального тракта. Посткоитальная профилактика основана на применении противомикробных препаратов до или после полового акта, который может являться фактором риска рецидивирования. Европейская ассоциация урологов (2021) рекомендует использовать для противомикробной профилактики следующие схемы лечения, которые включают в себя: нитрофурантоин 50 или 100 мг один раз в день, фосфомицин трометамол 3000 мг каждые десять дней, триметоприм 100 мг один раз в день, а во время беременности цефалексин 125–250 мг или цефаклор 250 мг один раз в день. Выбор противомикробного препарата должен основываться на данных чувствительности выделенного микроорганизма к имеющимся антибиотикам [5].

Для пациентов с хорошей комплаентностью можно рассмотреть возможность самодиагностики и самолечения с коротким курсом лечения антимикробными препаратами. Интермиттирующее самолечение предполагает использование препаратов самим пациентом и требует специального обучения пациентов. Выбор противомикробных препаратов такой же, как и при спорадических острых неосложненных ИМП [5].

Иммунопрофилактика. Одним из наиболее перспективных методов лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин является иммунопрофилактика. Европейская ассоциация урологов рекомендует использовать иммунопрофилактическое лечение рецидивирующей ИМП как альтернативный метод неантимикробной профилактики.

Хроническое затяжное течение инфекции мочевых путей с частыми рецидивами представляет собой синдром недостаточности регуляторного звена иммунитета. С целью коррекции иммунного ответа необходимо выявить первичное пораженное функциональное звено и последующие компенсаторные изменения.

Роль врожденного иммунитета состоит в первую очередь в защите против острой бактериальной инвазии. Иммунный ответ каждого пациента контролируется генетически детерминированными механизмами реагирования на факторы вирулентности *E. coli* (фимбрии Р и 1-го типа), служащие адгезинами к слизистой мочевого пузыря. Toll-like-рецепторы передают информацию на внутриклеточные сигнальные пути, а хемокиновые рецепторы распознают факторы вирулентности уропатогенов и активизируют нейтрофилы. Через секрецию интерферонов, хемокинов и цитокинов в зоне поражения формируется провоспалительный ответ. Таким образом, активность Toll-like-рецепторов будет определять индивидуальное реагирование организма на внедрение уропатогенных бактерий. Таким образом, иммунотерапия является актуальным направлением лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей.

Вакцинация стимулирует клеточное и гуморальное звено иммунитета, миграцию лимфоцитов в собственную пластинку слизистой мочевого пузыря, что приводит к повышению местного синтеза секреторного иммуноглобулина А (s-IgA) и активации макрофагов. Секреторный IgA значительно снижает адгезию пилей и фимбрий бактерий к уротелию, то есть нивелирует один из главных факторов бактериальной патогенности и снижает вероятность рецидивирования клинических проявлений. После иммунизации отмечено повышение активности макрофагов в слизистой мочевого пузыря как элемента естественной резистентности чужеродным антигенам.

Гормональная профилактика местными эстрогенами. Для женщин, находящихся в состоянии менопаузы, причиной рецидивирующего течения инфекции нижних мочевых путей является атрофия уротелия, обусловленная дефицитом эстрогенов. Снижение уровня эстрогенов в организме женщины приводит к подавлению роста лактобактерий и нарушению биоценоза влагалища. Эстроген-дефицитное состояние в данном случае является основным причинным фактором рецидивирования инфекции нижних мочевых путей у женщин. Поэтому патогенетическим лечением для таких пациенток будет являться назначение местной эстроген-заместительной терапии. Терапия местными эстрогенами у постменопаузальных женщин приводит к достоверному снижению частоты рецидивов ИМП по сравнению с контрольной группой [5].

Профилактика с использованием D-маннозы. Несмотря на то, что имеется некоторый положительный опыт применения данного моносахарида для уменьшения риска рецидивирования ИМП, имеющихся научных доказательств недостаточно для рекомендаций, поэтому D-маннозу в настоящее время следует использовать только в контексте клинических исследований [5].

Профилактика пробиотиками. Считается, что восстановление биоценоза интроитуса и лактобациллярной флоры влагалища (*Lactobacillus spp.*) будет являться естественной защитой от колонизации уропатогенами. Однако объединенные данные недавнего метаанализа не показывают убедительного преимущества препаратов, содержащих лактобациллы, в качестве профилактики ИМП. Различия в эффективности между доступными препаратами предполагают, что необходимы дальнейшие испытания, прежде чем можно будет дать какие-либо окончательные рекомендации за или против их использования [5].

Профилактика с применением эндовезикальных инстилляций. Эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата применяются для восполнения гликозаминогликанового слоя при лечении интерстициального

цистита, гиперактивного мочевого пузыря, лучевого цистита и для профилактики рецидивов ИМП. Обзор 27 клинических исследований позволил прийти к выводу, что необходимы крупномасштабные испытания для оценки пользы этого типа терапии, поэтому на данном этапе невозможно дать общие рекомендации [5].

Профилактика препаратами клюквы. Одним из альтернативных методов профилактического лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин является использование клюквы. При этом активным веществом, оказывающим профилактический эффект, является проантоцианидин-А, суточная доза которого составляет 36 мг. Такое количество проантоцианидина содержится в объеме не менее 1 литра концентрированного клюквенного сока, что исключает возможность ежедневного применения. Поэтому в лечебных целях применяют растительные экстракты, содержащие суточную дозировку проантоцианидина-А в одном драже. Механизм действия проантоцианидина-А основан на подавлении адгезии уропатогенных микроорганизмов к уротелию. Ограниченные исследования показали, что клюква полезна для снижения частоты ИМП у женщин. Однако метаанализ, включающий 24 исследования с участием 4473 участников, показал, что современные продукты из клюквы не привели к значительному снижению частоты рецидивов ИМП у женщин. Из-за этих противоречивых результатов нельзя сформулировать четкие рекомендации по ежедневному потреблению продуктов из клюквы [5].

Фитопрофилактика. Общеизвестные проблемы антибактериальной терапии и профилактики инфекции мочевых путей (рост антибиотикорезистентности уропатогенов, пагубное влияние на микробиом и иммунный статус) обуславливают поиск альтернативных методов лечения. Среди методов профилактического лечения рецидивирующей ИМП у женщин интерес представляет фитотерапия. Подавляющее действие биологически активных субстанций некоторых лекарственных растений на персистенцию уропатогенов проявляется в динамике основных маркеров персистенции уропатогенов: антилизоцимной и антиинтерфероновой активности. Это является патогенетическим основанием для применения экстрактов лекарственных растений в профилактике рецидивов клинической манифестации ИМП. В этой связи перспективным методом лечения неосложненных инфекций является применение лекарственных средств растительного происхождения. Эффективность использования растительных препаратов основана на противоадгезивном, противовоспалительном, бактерицидном и диуретическом действии. Нередко используют поликомпозиционные стандартизированные лекарственные средства растительного происхождения. При этом все чаще их рассматривают альтернативой антибиотикотерапии с возможностью монотерапии у пациентов данной категории [6].

Появление на рынке стандартизованных поликомпозиционных лекарственных средств растительного происхождения с доказанной эффективностью на основе лекарственных растений, включенных в фармакопею для лечения мочевой инфекции, является эффективным методом лечения и профилактики рецидивирующей ИМП. В 2017 г. ОАО «БЗМП» освоило выпуск комбинированного лекарственного средства под торговым названием Гамифрон®. Основным компонентом Гамифрона® является жидкий экстракт, полученный из смеси растительного сырья (1:1:1): листьев розмарина, корня любистока и травы золототысячника. Производство осуществляется на производственной площадке, соответствующей требованиям GMP, под строгим контролем на каждом этапе технологического процесса и соответствует требованиям ГФ РБ II (трава золототысячника и корни любистока) и Eur. Ph. 9.0 (листья розмарина).

В траве золототысячника присутствуют алкалоиды, флавоноидные соединения, горькие гликозиды, феноловые кислоты. В составе любистока имеются эфирные масла, фенолкарбоновые кислоты, фталиды. Розмарин содержит розмариновую кислоту, эфирные масла и флавоноиды. In vitro у экстрактов лекарственных растений обнаружена антиоксидантная и противовоспалительная активность – ингибирование высвобождения цитокинов и ингибирование фермента 5-липоксигеназы (Kunstle G. et al., 2013). На модели мочевого пузыря у человека и крыс были продемонстрированы спазмолитические свойства, а на модели экспериментального цистита у крыс показано, что применение экстрактов данных растений приводит к снижению частоты мочеиспускания и увеличению функциональной емкости мочевого пузыря с выраженным антиноцицептивным действием (Brenneis C. et al., 2014, Nausch B. et al., 2016). В исследованиях in vitro продемонстрирован антиадгезивный эффект против уропатогенных бактерий, а также прямое антибактериальное действие гликозидов золототысячника: свертиамарина, сверозида, гентиопикрозида (Kunstle G. et al., 2013). Описанные выше механизмы дополняются легким мочегонным эффектом, который способствует выведению бактерий из мочевых путей (Haloui M. et al., 2000). Важным условием для самоочищения мочевыводящих путей является дополнительная водная нагрузка, так как на фоне фитотерапии суточный диурез преимущественно повышается путем стимуляции почечного кровотока без существенного влияния на водно-электролитный баланс организма.

Производство Гамифрона® осуществляется путем экстрагирования действующих веществ водно-спиртовым раствором в щадящем режиме, без «температурного стресса». Такой метод позволяет предотвратить качественные и количественные изменения действующих веществ. Гамифрон® принимается внутрь по 80 капель (5 мл) 3 раза в сутки. Для профилактики рецидивов ИМП прием может быть пролонгирован до 3 месяцев.

Таким образом, выбор метода профилактики рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин является порой непростой задачей. Иногда приходится комбинировать различные методы для достижения оптимального результата. Но ни один из них может оказаться достаточно эффективным, если не устранены основные факторы риска инфекции мочевых путей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kogan M.I. Non-sterility of urine of a healthy person is a new paradigm in medicine. *Urology*, 2014;5:48–52. (in Russian)
2. Perepanova T.S. Difficulties in the treatment of recurrent urinary tract infection. Possibilities of phytopreparations. *Men's health*, 2010;3:71–74. (in Russian)
3. Skryabin G.N. Uncomplicated and complicated infection of the lower urinary tract. *Attending physician*, 2007;7:6–10. (in Russian)
4. Sinyakova L.A. Recurrent lower urinary tract infections are an interdisciplinary problem. *Medical Advice*, 2014;9:100–102. (in Russian)
5. Bonkat G. et al.; Eur. Assoc. of Urology. (2021) Guidelines on urological infections [Electronic resource]. Mode of access: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2021.pdf>. Date of access: 17.06.2022.
6. Wagenlehner F.M. et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int*, 2018;101:327.

ГАМИФРОН®

проблемы почек под контролем!*



**Применяется в комплексном
лечении нетяжелых
воспалительных заболеваний
мочевыводящих путей, для
повышения диуреза и
уменьшения отложения
конкрементов**

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. НЕ РЕКОМЕНДОВАН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ,
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ОАО «БЗМП», BORIMED.COM. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

* https://www.rceth.by/NDfiles/instr/22_09_2738_s.pdf