

А.В. ЗАЙЦЕВ,
К.Б. КОЛОНТАРЕВ
МГМСУ

Неосложненный цистит у женщин: решенная проблема или необходимость оптимизации лечебной тактики?

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является наиболее распространенной бактериальной инфекцией, которая чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Примерно у половины взрослых женщин на протяжении жизни хотя бы один раз возникали клинические проявления ИМП (1-3). В течение последующих 6-12 месяцев у 25-40% из них развивается рецидивирующая неосложненная инфекция мочевыводящих путей (НИМП). Последняя нередко наблюдается при отсутствии факторов риска, таких как структурные или функциональные нарушения мочевыводящих путей (4).

Наиболее частым клиническим проявлением НИМП, сопровождающимся тазовыми болями, является цистит. Термин «цистит» применяется для описания воспаления в мочевом пузыре. Воспалительная реакция в мочевом пузыре возникает в различных клинических ситуациях и может быть как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. По клиническому течению инфекционный цистит делят на острый и хронический, отдельно выделяют рецидивирующую мочевую инфекцию (5).

Заболевание характеризуется высокой степенью распространенности среди женского населения и представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. В США ежегодно регистрируется свыше 7 млн обращений к врачу по поводу ИМП, при

этом более 2 млн составляют клинические проявления цистита (6). Около 20-25% женщин переносят цистит в той или иной форме, а 10% страдают хроническим рецидивирующим циститом. Частота рецидивирования после первого эпизода цистита составляет 50%, у некоторых женщин рецидивы отмечаются более 3 раз в год. В России, по расчетным данным, распространенность острого цистита составляет 26-36 млн случаев в год (7).

Этиология НИМП достаточно хорошо изучена: спектр этиологических агентов одинаков при инфекции как нижних, так и верхних мочевыводящих путей и представлен в 70-95% *Escherichia coli* и 5-10% *Staphylococcus saprophyticus*. Иногда могут быть выделены другие представители *Enterobacteriaceae*, например *Proteus mirabilis* и *Klebsiella* или энтерококки. Такие грампозитивные организмы, как стрептококки группы В и D, составляют около 1-2%. Примерно у 10-15% пациентов с клиническими проявлениями ИМП бактериурия не может быть выявлена с помощью рутинных методик (8).

Клиническое проявление заболевания зависит от типа уропатогенов, их вирулентности и резистентности к антимикробным агентам, а также в известной степени от общего состояния организма. Патогенез не всегда бывает достаточно ясен, а клиническое течение может быть неосложненным или осложненным. Многообразие специфических факторов, взаимодействующих между макроорганизмом и внедрившими-

ся микроорганизмами, определяет прогресс заболевания.

При остром цистите часто пациент испытывает значительные неудобства в связи с неожиданным началом, быстрым течением заболевания и социальной дезадаптацией, обусловленной дизурией. Каждый эпизод НИМП сопровождается клиническими проявлениями цистита в среднем в течение 6,1 дней, ограничением активности и потерей трудоспособности на протяжении 2,4 дней (9). Частота рецидива после первого эпизода цистита составляет 50%, у некоторых женщин рецидивы отмечаются более 3 раз в год.

Неосложненный цистит обычно не приводит к серьезному поражению почек, даже при неоднократных рецидивах заболевания. Вместе с тем выраженные расстройства мочеиспускания и тазовая боль существенно нарушают качество жизни женщин.

В проспективном плацебо-контролируемом исследовании 288 из 1443 пациенток с симптомами ИМП получали плацебо. В ходе исследования отмечено, что взаимосвязь между всеми симптомами заболевания и бактериурией, а также титром микроорганизмов в моче непредсказуема. Спонтанный регресс симптомов после первой недели наблюдения наступил в 28% случаев, а у 37% пациенток через 5-7 недель отсутствовали как симптомы заболевания, так и бактериурия (10).

В опубликованном недавно мета-анализе 5 рандомизированных ис-

следований Falagas et al. (2009) проанализировали результаты сравнения эффективности антибиотиков и плацебо в лечении неосложненного цистита у женщин. Клиническая эффективность антибактериальной терапии была значительно выше, чем применения плацебо. В то же время количество побочных явлений в группе больных, получавших антибиотики, было также больше. Авторы пришли к заключению, что данные результаты важны для принятия решения о начале эмпирической терапии (11).

Вопрос об оптимизации лечения неосложненного цистита неразрывно связан с проблемой роста резистентности микрофлоры к антимикробным препаратам. Современные стандарты по лечению инфекционных заболеваний требуют обязательной идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам, по крайней мере, эмпирической терапии должен предшествовать забор материала для бактериологического исследования. При неосложненном цистите это правило нередко игнорируется по разным причинам, в том числе экономическим соображениям. Вместе с тем данные о чувствительности уропатогенов к антибиотикам необходимы в первую очередь для создания современных, оптимальных рекомендаций по лечению неосложненного цистита.

Европейское мультицентровое исследование ECO-SENS чувствительности уропатогенов к антибиотикам при неосложненном цистите у женщин показало наличие низкого уровня резистентности в странах Северной Европы и Австрии и наибольший уровень – в Испании и Португалии (12, 13).

В другом исследовании – ARESC – приняли участие 9 стран Европы (включая Россию) и Бразилия (14). Чувствительность уропатогенов к 9 антибиотикам (назначаемым *per os*) у женщин с неосложненным циститом определялась согласно требованиям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) (15). Наиболее часто выделяемым

уропатогеном была *Escherichia coli* (74,6%), далее *Enterococcus faecalis* (4,0%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,6%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%) и *Proteus mirabilis* (3,5%). Штаммы *E. coli* оказались наиболее чувствительными к фосфомицину (98,1%), мециллинаму (95,8%), нитрофурантоину (95,2%) и ципрофлоксацину (91,8%). Наименьшая чувствительность установлена к ампициллину (45,1%) и котримоксазолу (70,5%). Уровень чувствительности к амоксицилаву (amoxicillin/clavulanic acid) (82,1%), цефуроксиму (82,5%) и налидиксовой кислоте (82,5%) был умеренный. Уровень чувствительности к антибиотикам значительно варьировал в разных странах (за исключением фосфомицина, мециллинама и нитрофурантоина).

В лечении ИМП важным аспектом являются фармакокинетические свойства антибиотиков, предпочтение отдается препаратам, обладающим высокой экскрецией с мочой. Это особенно актуально у больных неосложненным циститом, когда микроорганизмы находятся преимущественно в мочевом пузыре, а не в тканях организма.

За последние 20 лет проведено большое количество клинических исследований эффективности антибиотиков в лечении ИМП у женщин. Результаты этих исследований показали, что короткие курсы антибактериальной терапии неосложненного цистита могут рассматриваться как метод выбора по нескольким причинам: лучшая комплаентность, меньшее количество нежелательных явлений и коллатеральных эффектов, меньшая стоимость и равная эффективность по сравнению с обычной терапией. Вместе с тем не все антибиотики одинаково подходят для этого режима дозирования.

Основными нежелательными явлениями при применении антибиотиков у некоторых пациенток является вероятность развития вагинального кандидоза и дисбактериоза кишечника. Некоторые фторхинолоны перестали применяться в связи с выраженным гепатотоксическим эффектом.

Известна возможность развития синдрома Лайелла при применении сульфаниламидов (триметоприм-сульфаметоксазол) и легочной патологии и неврологических расстройств при применении нитрофуранов.

Коллатеральные эффекты обусловлены возможностью не только эрадикации возбудителя при антибактериальной терапии, но и селекцией резистентных мутантов как из патогенных микроорганизмов, так и из нормальной микрофлоры человека. Появившиеся резистентные мутанты могут вызывать развитие у этого пациента реинфекции или способствовать перекрестной контаминации в популяции. Это обстоятельство придает большое значение выбору антибиотика при лечении такого частого клинического проявления ИМП, как неосложненный цистит, при котором потенциальный риск развития серьезных осложнений невысок (16).

При назначении основных групп антибактериальных препаратов рассматривается вероятность развития следующих коллатеральных эффектов:

- аминопенициллины имеют ограниченное воздействие на *Enterobacteriaceae* в желудочно-кишечном тракте, однако благодаря их антиэнтерококковой активности наблюдается уменьшение количества *Enterococci*;
- цефалоспорины значительно уменьшают количество представителей грамотригативных *Enterobacteriaceae*, но способствуют селекции резистентных *Enterococci*. Этот механизм может также быть причиной усиленного роста *Clostridium difficile* и появления бактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL);
- фторхинолоны обладают высокой способностью приводить к эрадикации чувствительных штаммов микрофлоры ЖКТ и кожных покровов, а также вызывать селекцию резистентных бактерий, причем не только фторхинолон-резистентных, но и продуцирующих ESBL бактерий, *S. aureus* (MRSA) и *C. difficile*;
- фосфомицин несомненно об-



Таблица 1. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по эмпирической антимикробной терапии острого неосложненного цистита у женщин пременопаузального возраста (29)

Антибиотик	Режим дозирования	Продолжительность лечения	Авторы
Фосфомицина трометамол	3 г однократно	1 день	(17)
Нитрофурантоин	100 мг 3-4 раза в день	5-7 дней	(18)
Нитрофурантоин МС (макрокристаллический)	100 мг 2 раза в день	5-7 дней	(19)
Пивмециллин [*]	400 мг в день	3 дня	(20)
Пивмециллин [*]	200 мг 2 раза в день	7 дней	(21)
Ципрофлоксацин	250 мг 2 раза в день	3 дня	(22)
Левифлоксацин	250 мг в день	3 дня	(26)
Офлоксацин	200 мг 2 раза в день	3 дня	(26)
Норфлоксацин	400 мг 2 раза в день	3 дня	(23)
Цефпродоксим проксетил	100 мг 2 раза в день		(24)
Триметоприм/сульфаметоксазол (при наличии данных о локальной резистентности <i>E. coli</i> < 20)	160/800 мг 2 раза в день	3 дня	(25)

Примечание: ^{*} – применяется только в скандинавских странах, Нидерландах, Австрии и Канаде.

ладает низким уровнем воздействия на микрофлору желудочно-кишечного тракта;

- нитрофурантоин не концентрируется в желудочно-кишечном тракте (проблема селекции резистентных мутантов в ЖКТ, таким образом, не связана с применением препаратов этой группы);

- пивмециллин обладает низким уровнем воздействия на микрофлору желудочно-кишечного тракта;

- триметоприм и триметоприм/сульфаметаксазол обладают высоким уровнем воздействия на микрофлору желудочно-кишечного тракта, вызывают значительное снижение содержания грамотрицательных *Enterobacteriaceae*, легко происходит селекция резистентных штаммов *E. coli*.

С учетом этих аспектов в настоящее время рекомендации Европейской ассоциации урологов (2009) по антибактериальному лечению неосложненного цистита у здоровых женщин пременопаузального возраста выглядят следующим образом (таблица 1). Согласно структуре чувствительности уропатогенов во многих странах фосфомицина трометамол, пивмециллин и нитрофурантоин могут сегодня являться препаратами первого выбора. Сульфаметоксазол или триметоприм могут применяться в первую очередь только в странах,

в которых резистентность к ним штаммов *E. coli* составляет менее 20%. Альтернативными антибиотиками являются ципрофлоксацин, ципрофлоксацин ОД, левофлоксацин, офлоксацин и норфлоксацин. Эффективность всех препаратов из группы фторхинолонов сопоставима, однако переносимость может быть различной, что продемонстрировали проведенные исследования (26, 27). Обращает на себя внимание рост резистентности уропатогенов к фторхинолонам в разных регионах мира. Цефалоспорины 1 и 2 поколения не достаточно хорошо изучены в эквивалентных по статистической обработке исследованиях. Цефалоспорины 3 поколения могут быть альтернативными препаратами, однако отмечается рост распространенности штаммов *E. coli*, продуцирующих ESBL (24). Аминопенициллины (такие как ампициллин) не могут сегодня применяться для эмпирической монотерапии в связи с высокой резистентностью к ним уропатогенов. Аминопенициллины в комбинации с ингибиторами β-лактамазы (такие как амоксилав) не подходят для коротких курсов антимикробной терапии, поскольку уступают по эффективности фторхинолонам (28). Стандартная терапия амоксилавом может быть альтернативным видом лечения, однако необходи-

мо учитывать данные о росте распространенности штаммов *E. coli*, продуцирующих ESBL.

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ НЕОСЛОЖНЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Рецидивирующей ИМП считается при наличии более 2 эпизодов инфекции в течение 6 месяцев или 3 эпизодов в течение 12 месяцев. Рецидивирующая инфекция может быть результатом *реинфекции* (причем разными микроорганизмами) или *бактериальной персистенции* (инфекция того же вида из очага внутри мочевыводящих путей).

Внутренними и внешними факторами риска для рецидивирующей ИМП у женщин являются:

- в пременопаузальном возрасте:
 - предшествующие эпизоды цистита;
 - сексуальная активность;
 - контрацепция с помощью спермицидов;
 - наличие в анамнезе циститов у матери;
 - циститы в детском возрасте;
- в постменопаузальном возрасте:
 - сахарный диабет;
 - недержание мочи;
 - эпизоды цистита в пременопаузальном возрасте;
 - отсутствие секреции антигенов своей группы крови.

Существуют различные подходы к профилактике рецидивирующей ИМП у женщин:

- изменение внешних факторов риска;
- антимикробная профилактика низкими дозами препаратов (ежедневная или посткоитальная);
- иммуноактивная профилактика;
- неспецифическая профилактика;
- местное применение эстрадиола в постменопаузальном периоде.

Профилактическое применение антибиотиков остается основным и наиболее эффективным методом снижения частоты рецидивов ИМП, не лишенным вместе с тем определенных побочных явлений. Рекомендации по антибиотикопро-



Меткий удар по циститу



Zambon
1906

Представительство АО «Замбон СП.А.» (Италия):

Россия, 121002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17

Тел.: (495) 933-38-30/32. Факс:(495) 933-38-31

Таблица 2. Рекомендации по антибиотикопрофилактике рецидивирующих неосложненных ИМП у женщин (29)

Препарат (прием на ночь)	Режим дозирования	Авторы исследований
Стандартный режим		
Нитрофурантоин	50 мг/сут	(31)
Триметоприм/сульфаметоксазол	40/200 мг/сут или 3 раза в неделю	(32)
Фосфомицина трометамол	3 г каждые 10 дней	(33)
Во время беременности		
Цефалексин	125 мг/сут	(34)
Цефаклор	250 мг/сут	(35)

Примечание: триметоприм/сульфаметоксазол назначается однократно ежедневно или 3 раза в неделю. Необходимо учитывать региональную резистентность к этому препарату, которая может превышать 20%. Фосфомицина трометамол – 3 г каждые 10 дней в течение 6 месяцев. Цефалоспорины – *per os*, особенно во время беременности.


филактике рецидивов неосложненных ИМП у женщин приведены в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование ARESK продемонстрировало сохраняющуюся *in vitro*

антимикробную активность фосфомицина, мециллинама и нитрофурантоина в отношении основных возбудителей неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин, что позволяет считать их эффективными средствами

для эмпирической терапии бактериальных циститов. Другие антибиотики, такие как котримоксазол, фторхинолоны, цефалоспорины и амоксициллин/клавулановая кислота должны рассматриваться в качестве препаратов второй линии и назначаться с учетом региональной резистентности уропатогенов, переносимости и возможности развития коллатеральных эффектов.

Антибиотикопрофилактика остается наиболее эффективным средством уменьшения числа пациентов, страдающих рецидивирующей неосложненной инфекцией мочевыводящих путей. Вместе с тем эта мера профилактики должна рассматриваться индивидуально в зависимости от вероятности нежелательных явлений. 

Литература

- Nicole L. Epidemiology of urinary tract infections. *Infect Med* 2001; 18: 153-62.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon.* 2003 Feb; 49(2): 53-70.
- Bishop M.C. Uncomplicated urinary tract infection. *EUA Update Series 2* (2004) 143-150.
- Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 17. 2001; 259-268.
- Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Годунов Б.Н., Давидьянц А.А. Диагностика и лечение различных форм цистита у женщин. *Клиническая урология.* М., 2002. 39 с.
- Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 745-758.
- Материалы международного симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных». М., 1999.
- Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 551-581.
- Foxman B., Frerichs R.R. Epidemiology of urinary tract infection. *Am J Public Health* 1985; 75: 1308-1313.
- Ferry S.A., Holm S.E., Stenlund H. et al. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:296-301.
- Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K., Rafailidis P.I. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009; 58: 91-102.
- Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO. SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69-76.
- Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO. SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl 2): 49-52.
- Naber K.G., Schito G., Botto H. et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164-1175.
- Institute CaLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility testing. PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
- Wagenlehner F.M.E., Weidner W., Naber K.G. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 368-374.
- Lecomte F., Allaert F.A. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2048 patients. *Giorn It Ost Gin* 1997; 19: 399-404.
- Gupta K., Hooton T.M., Roberts P.L., Stamm W.E. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2207-2212.
- Spencer R.C., Moseley D.J., Greensmith M.J. Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 (Suppl A): 121-129.
- Nicolle L.E., Madsen K.S., Debeek G.O. et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 487-492.
- Menday A.P. Comparison of pivmecillinam and cephalexin in acute uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13: 183-187.
- Arredondo-Garcia J.L., Figueroa-Damian R., Rosas A. et al. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 840-843.
- Pimentel F.L., Dolgner A., Guimaraes J. et al. Efficacy and safety of norfloxacin 800mg once-daily versus norfloxacin 400 mg twice-daily in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, randomized clinical trial. *J Chemother* 1998; 10: 122-127.
- Kavatha D., Giamarellou H., Alexiou Z. et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 897-900.
- Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-758.
- Richard G.A., DeAbate C.A., Ruoff G.E. et al. A double-blind, randomised trial of the efficacy and safety of short-course, once-daily levofloxacin versus ofloxacin twice daily in uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin Pract* 1998; 9: 323-329.
- Rafalsky V., Andreeva I., Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003597.
- Hooton T.M., Scholes D., Gupta K. et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 949-955.
- Grabe M. (Chairman), Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Lobel B., Naber K.G., Palou J., Tenke P., Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections (UPDATE MARCH 2009).
- Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 111-119.
- Bailey R.R., Roberts A.P., Gower P.E., De Wardener H.E. Prevention of urinary tract infection with low-dose nitrofurantoin // *Lancet*, 1971; 2: 1112-1114.
- Stamm W.E., Wagner K.F., Amsel R. et al. Causes of the acute urethral syndrome in women // *N Engl J Med*, 1980; 303: 409-415.
- Rudenko N., Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. *Drug Res* 2005; 55: 420-427.
- Gower P.E. The use of small doses of cephalexin (125 mg) in the management of recurrent urinary tract infection in women. *J Antimicrob Chemother* 1975; 1 (3 Suppl): 93-98.
- Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M. A comparative trial of low dose cefaclor and macrocrystalline nitrofurantoin in the prevention of recurrent urinary tract infection. *Infection* 1995; 23: 98-102.