



¹ ФГУ «НИИ урологии»
Минздравсоцразвития
РФ

² ФГБУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

Проблемы лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей

Д.м.н., проф. Т.С. ПЕРЕПАНОВА¹, к.м.н. П.Л. ХАЗАН¹, Е.М. ВОЛКОВА¹,
Д.К. ЭГАМБЕРДИЕВ¹, Э.Р. ТОЛОРДАВА², Ю.М. РОМАНОВА²

Инфекции нижних отделов мочевых путей у женщин относятся к числу наиболее широко распространенных заболеваний. В статье приведены результаты проведенного в НИИ урологии Минздравсоцразвития России исследования эффективности и безопасности низкодозового применения фуразидина калиевой соли (Фурамаг) для профилактики рецидива инфекции нижних мочевых путей. Кроме того, в Научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи был исследован возбудитель инфекции нижних мочевых путей (кишечная палочка), у которого выявлена способность к биопленкообразованию, что косвенно подтверждает теорию о формировании внутриклеточных бактериальных сообществ в слизистой мочевых путей.

Введение

Рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (уретрит, цистит) подвержены и молодые женщины, и женщины в менопаузе. Частые позывы к мочеиспусканию, рези и боли, связанные и не связанные с мочеиспусканием, болезненные ощущения внизу живота, неприятный запах мочи резко снижают качество жизни. У пожилых женщин в пре- и

постменопаузе к климактерическим симптомам прибавляются симптомы нарушения мочеиспускания вследствие возрастного снижения тонуса тканей, гормональной перестройки организма, атрофии уретелия. На этом фоне развивается бактериальная инфекция мочевых путей. Трудности лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (РИНМП) обусловлены

прежде всего свойствами микроорганизмов – возбудителей мочевой инфекции и особенностями местной неспецифической реакции слизистой оболочки мочевых путей. У большинства женщин реинфекции вызываются повторной колонизацией периуретральной области микроорганизмами из кишечной флоры и дальнейшим восхождением в уретру и мочевой пузырь [2].

Среди факторов риска у молодых женщин можно выделить использование спермицидов, смену сексуального партнера, а также наличие инфекции мочевых путей (ИМП) у матери и эпизоды ИМП в детстве [1]. Как отмечено в Руководстве Европейской ассоциации урологов [3], несколько поведенческих манер также могут играть роль в повышении риска РИНМП, однако четкой связи между ними не прослеживается. К ним относятся недостаточный питьевой режим, привычка задерживать мочеиспускание, особенно после полового акта, подтирание после дефекации «сзади – вперед», ношение тесной обтягивающей одежды. У пожилых женщин факторами



риска считаются частые половые контакты, недержание и неудержание мочи, цистоцеле, эпизоды инфекции нижних мочевых путей перед менопаузой в анамнезе и наличие остаточной мочи [4]. Отмечена также роль генетических мутаций, поражающих врожденный иммунный ответ, как у взрослых, так и у детей.

Существуют специфические и неспецифические подходы к профилактике рецидива инфекции мочевых путей. Зная о факторах риска, можно удлинить безрецидивный период, уменьшив количество половых контактов и частоту использования спермицидов. Альтернативные методы профилактики РИНМП включают изменения поведения, использование местных эстрогенов (у женщин в постменопаузе), препаратов клюквы, пробиотиков и иммунопрофилактику. Эстрогены уменьшают атрофию вагинального и уретрального эпителия у пожилых женщин. Если при пероральном приеме эстрогенов не отмечалось уменьшения числа рецидивов инфекции нижних мочевых путей, то прекрасные результаты получены при местном применении эстрадиола [5, 6]. В одном рандомизированном плацебо-контролируемом 8-месячном исследовании показано уменьшение риска рецидива инфекции нижних мочевых путей и восстановления вагинальной микрофлоры в результате вагинального использования эстриола [7]. В этом исследовании уровень частоты рецидивов инфекции нижних мочевых путей в группе, получавшей плацебо, составил 5,9 в год, по сравнению с группой, получавшей интравагинально эстриол, – 0,5 эпизодов ИНМП в год.

Широко используют для профилактики ИНМП препараты и сок клюквы. В базе данных Кохрейна опубликован систематический обзор 10 исследований (общее число пациентов равно 1049) эффективности применения препаратов клюквы [8]. Метаанализ, включавший 4 исследования

Таблица 1. Эффективность посткоитального приема антимикробных препаратов

Препарат, мг	Частота ИМП/год
TMP/SMX, 40/200	0,3
Нитрофурантоин, 50–100	0,1
Цефалексин, 250	0
Ципрофлоксацин, 125	0
Норфлоксацин, 200	0

(Kontiohari, 2001; Stothers, 2002; Waites, 2004; McMurdo, 2005), показал, что продукты клюквы значительно снижали число рецидивов инфекции мочевых путей в течение 12 месяцев (RR 0,66; CI 0,47–0,92) по сравнению с плацебо. У пациентов с мочевиной инфекцией, интермиттирующей катетеризацией или постоянными катетерами на фоне нейрогенного мочевого пузыря, эффективность препаратов не наблюдалась. Известно, что клюква содержит 90% воды и органические субстанции (хинная кислота, янтарная и лимонная кислота, глюкоза и фруктоза). Хинная кислота вызывает экскрецию с мочой большого количества гиппуровой кислоты, которая действует как антибактериальный агент. Точный механизм действия препаратов клюквы неизвестен, но полагают, что клюква предотвращает адгезию бактерий (в основном *E.coli*) к уроэпителиальным клеткам слизистой мочевого пузыря. Эта адгезия *in vitro* опосредуется 2 компонентами клюквы: фруктозой, которая ингибирует адгезию фимбрий 1-го типа (маннозоспецифические) *E.coli*, и субстанциями, называемыми проантоцианидинами, которые ингибируют адгезию Р-фимбрий *E.coli*.

Антимикробная профилактика высокоэффективна в уменьшении риска развития рецидива ИНМП. Предлагаются разные режимы дозирования антимикроб-

ных препаратов – длительная профилактика, посткоитальная профилактика и интермиттирующий прием антимикробных препаратов самостоятельно. В таблице 1 показана эффективность посткоитального приема антимикробных препаратов, а в таблице 2 – эффективность длительного приема антимикробных препаратов в субингибирующих дозах при профилактике рецидивов ИНМП, по данным руководства экспертов по ведению урогенитальной инфекции [1]. Подбор дозировки обусловлен частотой, характером РИНМП и готовностью пациентки соблюдать специфический режим. Выбор антибиотика зависит от возбудителя инфекции и его чувствительности к антимикробным препаратам, а также учитывает наличие аллергии на препараты. При длительном антимикробном лечении основной опасностью является селекция резистентных возбудителей. Например, резистентность уропатогенной кишечной палочки ко многим антибиотикам и, в частности, ко всем цефалоспорином, которая обусловлена энзимами, вызывающими их гидролиз – бета-лактамазами расширенного спектра действия (БЛРС) [9]. Появление такого возбудителя в амбулаторной практике, особенно относящегося к инфекции нижних мочевых путей, значительно уменьшает выбор антимикробных пре-



Таблица 2. Эффективность длительного профилактического приема антимикробных препаратов

Препарат, мг	Частота ИМП/год
Плацебо	2–3,5
Нитрофурантоин, 50–100	0,1–0,8
TMP/SMX, 40/200	0–0,15
ТМП, 100	0–0,15
Цефалексин, 125–250	0,2
Ципрофлоксацин, 125	0,2
Норфлоксацин, 200	0–0,15
Фосфомицин, 3г/10д	0,14

паратов для ее лечения и профилактики рецидивов. СТХ-М β-лактамаза-продуцирующие энтеробактерии, которые найдены у амбулаторных пациентов и выделены от пациенток с хроническим циститом, также устойчивы к хинолонам, аминогликозидам и сульфониламидам.

Последнее международное исследование резистентности возбудителей неосложненной мочевой инфекции – ARES – было проведено в 2006 г. в Бразилии и 9 странах Европы (в том числе и в России) [10]. Из нашей страны в ARES приняли участие 656 пациенток (647 подошли для исследования). У 419 пациенток (64,7%) был определен положительный результат культурального исследования мочи ($> 10^4$ КОЕ/мл), у 393 пациенток (93,8%) установлена моноинфекция. В центральной лаборатории Генуи (куда направлялись все выделенные изоляты) всего были протестированы 416 уропатогенов от 399 больных. Наиболее часто выделяли *E.coli* (72,6%), *Enterococcus* (7,0%), *Klebsiella pneumoniae* (4,6%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,6%), *Proteus mirabilis* (2,4%) и *Staphylococcus aureus* (1,7%). Самый высо-

кий уровень чувствительности *E.coli* был зарегистрирован к фосфомицину (99,3%), мециллинаму (97,3%), нитрофурантоину (94,7%) и ципрофлоксацину (87,4%). Самый низкий уровень чувствительности – к ампициллину (42,1%) и ко-тримоксазолу (69,4%). В целом по всему спектру антимикробных препаратов наибольшая чувствительность была к фосфомицину (96,5%), нитрофурантоину (85,6%) и ципрофлоксацину (82,8%). Наименьшие уровни чувствительности были к ампициллину (44,3%) и ко-тримоксазолу (70,1%).

В недавнем исследовании резистентности возбудителей мочевых патогенов в Канаде [11] в 2007–2009 гг. было обследовано 2943 возбудителя мочевой инфекции, из которых 54% – *E.coli*, 14% – *Enterococcus*, 9% – *Klebsiella pneumoniae*, 4% – *Proteus mirabilis*. Чувствительность нитрофурантоина была у *E.coli* – 96%, *Enterococcus* – 97%, *Klebsiella pneumoniae* – 33% и *S.aureus* – 100%, в отличие от показателей ципрофлоксацина – 81%, 40%, 86%, 66% соответственно. За 3 года отмечен рост уровня резистентности возбудителей для амоксициллин-клавуланата

(с 1,8% до 6,6%; $p < 0,001$) и сульфаметоксазола (с 18,6 до 23,4%; $p < 0,02$).

В исследовании S. Auer [12] была изучена чувствительность к разным антимикробным препаратам возбудителей, выделенных от амбулаторных пациентов, большинство из которых обратились по поводу инфекции нижних мочевых путей. За 3 года (2005–2007) было обследовано 6066 штаммов *Escherichia coli*, из них 90 штаммов (1,48%) – БЛРС-продуценты. Определили чувствительность к фосфомицину трометамолу – 97%, к мециллинаму – 85%, нитрофурантоину – 94%, триметоприм/сульфаметоксазолу – 27%, гентамицину – 78%, а к ципрофлоксацину – всего 22%.

Таким образом, исходя из чувствительности возбудителей неосложненной инфекции нижних мочевых путей для эмпирического выбора антимикробного препарата наиболее подходящими являются фосфомицина трометамол и нитрофураны (мециллинам в России не зарегистрирован, гентамицин – препарат для инъекций, что представляет сложность применения в амбулаторной практике). Хотя имеются также и защищенные бета-лактамы, и цефалоспорины, и препараты бактериофагов, однако для эмпирического лечения неосложненной инфекции мочевых путей рекомендуется назначать препараты, которые не используются по другим показаниям.

Материал и методы исследования

В НИИ урологии Минздравсоцразвития России в 2010–2011 гг. было проведено когортное проспективное несравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности низкодозового применения фуразидина калиевой соли (Фурамаг) для профилактики РИНМП у женщин в реальной клинической практике. В исследование включали женщин (кроме беременных) с РИНМП, обратившихся в поликлинику института. Всем



пациенткам были проведены бактериологическое исследование средней порции утренней мочи, ПЦР-диагностика инфекций, передаваемых половым путем (*Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis*, половой герпес 1 и 2 типа), осмотр гинеколога, взяты общий анализ мочи, микроскопия мазков из уретры, влагалища и шейки матки, выполнены УЗИ почек, мочевого пузыря и половых органов. Пациентки заполняли дневник, где указывали частоту мочеиспускания (по часам), прием жидкости в течение дня, наличие боли, рези, жжения при мочеиспускании.

Ни у одной из 76 пациенток на момент исследования не обнаружено заболеваний, передающихся половым путем. В анамнезе 4 пациентки указали наличие в анализах из влагалища уреоплазм, одна – хламидий, одна – генитального герпеса. Все эти заболевания были пролечены несколько лет назад. При осмотре и ультразвуковом исследовании почек у 4 пациенток с рецидивирующим циститом выявлена подвижная правая почка в ортостазе, в пределах 1,5–2 позвонков (больным были проведены рентгенологические исследования – обзорный снимок мочевых путей и экскреторная урография). Женщинам были даны рекомендации (ношение корсета, лечебная физкультура, контроль артериального давления в клиностазе и через 15 минут ходьбы в ортостазе), а также рекомендовано провести динамическую нефросцинтиграфию для определения исходной функции почек. Все пациентки страдали рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей в течение длительного времени, некоторые с детства, в среднем продолжительность заболевания составила 8 лет (от 1 года до 30 лет). Основным условием участия в исследовании было наличие возбудителей в моче, что подтверждалось бактериологическим исследованием.

Однако необходимо заметить, что РИНМП характеризуется периодами обострения и периодами безрецидивного течения. Как правило, пациентки с рецидивирующей инфекцией не приходят на консультацию к врачу в острый период, они самостоятельно начинают принимать antimicrobные препараты исходя из предшествующих врачебных консультаций и собственного многолетнего опыта. Поэтому наличие стерильной мочи при периодическом обследовании не означает излеченности пациентки, так как вероятность РИНМП велика. Врач принимает решение о длительной antimicrobной профилактике РИНМП, анализируя большое число анализов мочи в течение длительного времени, которые пациентки обычно тщательно собирают и приносят на консультацию.

В исследование были включены женщины только с положительным культуральным исследованием мочи. В 62,5% случаев у больных возбудителем РИНМП была кишечная палочка, в 25% – *Klebsiella pneumoniae* и в 12,5% – *Proteus mirabilis*. Все микроорганизмы высевались в диагностически значимом титре – микробное число от 10^5 до 10^8 КОЕ/мл мочи.

Всем пациенткам была назначена фуразидина калиевая соль (Фурамаг) по 50 мг на ночь в течение 3 месяцев. Фурамаг содержит смесь фуразидина калиевой соли и магния карбоната основного (в соотношении 1:1), поэтому при приеме внутрь он имеет более высокую биодоступность, чем обычный фуразидин (Фурагин). Концентрация фуразидина в крови и тканях после приема Фурамага (сохраняется от 3 до 7–8 ч) сравнительно небольшая, концентрация в моче значительно выше, чем в крови (обнаруживается через 3–4 ч). Фурамаг незначительно биотрансформируется (меньше 10%), при снижении функции почек интенсивность метаболизма возрастает. Фурамаг выделя-

ется почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции (85%), частично подвергается обратной реабсорбции в канальцах. При низких концентрациях в моче преобладают процессы фильтрации и секреции, при высоких уменьшается секреция и увеличивается реабсорбция. При кислой реакции

Фурамаг содержит смесь фуразидина калиевой соли и магния карбоната основного (в соотношении 1:1), поэтому при приеме внутрь он имеет более высокую биодоступность, чем обычный фуразидин (Фурагин).

мочи увеличивается реабсорбция, при щелочной – выведение. Фурамаг активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Enterococcus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae*), простейших (*Lamblia*) и др. микроорганизмов. Препарат нарушает окислительно-восстановительные реакции в микробной клетке, разрушает микробную стенку и/или цитоплазматическую мембрану. Фурамаг – бактерицидный препарат, инактивирует и изменяет протеины бактериальной рибосомы и другие макромолекулы [12]. Эффективность и безопасность Фурамага доказаны в многочисленных клинических исследованиях у взрослых и детей [15].

Результаты профилактического лечения рецидивов неосложненной инфекции нижних мочевых путей

У большинства пациенток отмечен положительный результат лечения – отсутствие роста возбу-



дителей и рецидивов заболевания в течение 3 месяцев наблюдения. Однако необходимо понимать, что эффективность лечения персистирующей инфекции не просто оценивается по конечному отрицательному культуральному анализу мочи, цель лечения – увеличение безрецидивного периода. Если женщины до лечения отмечали клинические симптомы инфекционного процесса, выражающиеся в дизурии, частом мочеиспускании, болях и резах при мочеиспускании в среднем до 6–15 раз в год, то в период ле-

ских поверхностях, в том числе и в слизистых оболочках мочевых путей, кишечника и влагалища, поэтому микроорганизмы чрезвычайно устойчивы к антибактериальной терапии и факторам иммунной защиты хозяина [13]. У 20 пациенток с рецидивирующим колибациллярным циститом был выделен и отсеян возбудитель (кишечная палочка), который в дальнейшем исследовали на способность к биопленкообразованию в Научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи.

Определение способности возбудителей цистита образовывать биопленку

Для количественного анализа способности тестируемой культуры образовывать биопленку ночную бактериальную культуру разводили до 10^3 – 10^2 клеток в *L*-бульоне, переносили в стерильную 96-луночную микротитровальную плашку по 150–200 мкл и растили в термостате при 37°С. Таким образом бактерии, способные образовать биопленку, прикреплялись к внутренней поверхности лунки. Через 1–2 суток в каждую лунку вносили по 10 мкл краски кристаллвиолет и давали клеткам прокраситься в течение 30 минут. Далее лунки промывали дистиллированной водой 3 раза, чтобы удалить клетки, не прикрепившиеся к стенкам. После промывания в каждую лунку на 30–60 минут вносили по 200 мкл 96%-ного спирта, чтобы растворить краску, оставшуюся в клетках, прикрепленных к внутренним стенкам лунки, то есть клетках биопленки. Оптическую плотность определяли на фотометре iEMS Reader MF (Labsystems, Швеция), используя длину волны 540 нм: чем больше оптическая плотность, тем больше образованная биопленка. В результате у всех изучаемых возбудителей кишечной палочки была определена способность к биопленкообразованию.

Мы не стали проводить сравнительные исследования низкодозовых режимов Фурамага и других антимикробных препаратов, которые рекомендуются в разных руководствах. Дело в том, что пациентки, страдающие в течение длительного времени рецидивирующим циститом, получали лечение и фторхинолонами, и фосфомицином трометамолом, и защищенными бета-лактамами антибиотиками, и цефалоспоридами. К сожалению, после окончания любого курса антимикробной терапии рецидивирование инфекции отмечается в те или иные сроки. В нашем исследовании обострение наблюдалось через 4–7 месяцев, через 1,5 года после лечения у 13% пациенток (мы их активно не наблюдали, пациентки обратились в поликлинику самостоятельно). Две женщины после курса профилактического лечения успешно забеременели и родили здоровых детей.

Выводы

Таким образом, наше исследование показало высокую эффективность и безопасность длительной антимикробной профилактики рецидивов неосложненной инфекции нижних мочевых путей фуразидина калиевой солью (Фурамагом) в субингибирующей дозе – 50 мг на ночь в течение 3 месяцев. У 73% пациенток не отмечено ни одного рецидива, у 27% число рецидивов ИНМП снизилось почти в 5 раз за период наблюдения. В то же время выявленная способность к биопленкообразованию у всех исследуемых штаммов уропатогенной кишечной палочки, выделенной у больных с рецидивирующим циститом, косвенно подтверждает теорию о формировании внутриклеточных бактериальных сообществ в слизистой мочевых путей [14]. Необходимы дальнейшие научные исследования в этом направлении для решения труднейшей проблемы – лечения и профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. ☺

Фурамаг активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *E.coli*, *Enterococcus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae*), простейших (*Lambliа*) и др. микроорганизмов.

чения в течение 3 месяцев у 73% пациенток не выявлено ни одного рецидива, а у оставшихся 27% – 1–3 обострения. В 17% случаев отмечали смену возбудителя в моче (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*). В этом случае трудно определить эффективность антимикробного препарата, так как произошла эрадикация первичного патогена (кишечной палочки). Появление устойчивости к Фурамагу отмечено в 5% случаев, что потребовало смены антимикробного препарата (по чувствительности). Из нежелательных побочных эффектов Фурамага в 3 случаях была отмечена тошнота и в 1 случае – судороги в ногах, что, однако, не потребовало отмены препарата (5%). Микроорганизмы существуют в биопленках, которые они формируют на биотических и абиотиче-