

Актуальные и спорные вопросы воспалительных заболеваний нижних мочевых путей

8 апреля 2021 г. в Москве в режиме онлайн состоялся Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии «Аспект» в урологии, организованный при поддержке фармацевтической компании «Олайнфарм». Программа мероприятия включила в себя доклады ведущих российских и зарубежных специалистов по актуальным и спорным вопросам воспалительных заболеваний нижних мочевых путей. В работе Первого международного образовательного клуба «Аспект» в урологии приняли участие специалисты из России, Латвии, Беларуси, Узбекистана.

Микробиом/микробиота мочи – модный тренд или важный фактор здоровья мочевых путей?

Как известно, микробиота человека представляет собой совокупность всех микроорганизмов, населяющих организм, а микробиом – совокупность разнообразия генов микробиоты различных экологических ниш. В последние годы медицинское сообщество уделяет все больше внимания изучению микробиома/микробиоты мочи. По словам д.м.н., профессора кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, члена правления Российского общества урологов Андрея Владимировича ЗАЙЦЕВА, сегодня пришло понимание того, что мочевыводящие пути представляют собой «гавань» для уникального бактериального сообщества, существенно отлича-

ющегося от популяций кишечника и влагалища¹.

Применение методов молекулярной биологии позволило американским исследователям А. Wolfe и L. Brubaker (2015) идентифицировать наличие микроорганизмов в моче здоровых людей^{2, 3}. Российские ученые М. Коган и соавт. (2015) получили данные о нестерильности мочи здорового человека и различных вариантах микробиома (уробиома) урологических больных⁴.

По мнению G. Magistro и соавт. (2019), изучение мочевого микробиома может помочь в более глубоком познании таких функциональных расстройств, как синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит, urgentное недержание мочи, хронический простатит/синдром хронической

тазовой боли, и дать руководство к оптимизации лечения⁵. В исследовании J.C. Nickel и соавт. (2016) было показано, что у пациенток с урологической хронической тазовой болью при обострении заболевания отмечается учащение встречаемости в моче грибковой флоры (*Candida*, *Saccharomyces* spp.)⁶. В исследованиях А. Wolfe и L. Brubaker (2019) было продемонстрировано, что уробийом имеет низкую биомассу и в нем преобладают роды *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Streptococcus*⁷. Безусловно, важным направлением исследований считается изучение связи микробиома мочи и генома человека. В одной из работ изучали вклад генетических факторов и факторов окружающей среды в изменчивость микробиома у 1600 близнецов без клинически активной мочевой инфекции⁸. Установлено, что возраст, менопаузальный статус, предшествующие инфекции мочевыводящих путей (ИМП)

¹ Whiteside S.A., Razvi H., Dave S. et al. The microbiome of the urinary tract – a role beyond infection // Nat. Rev. Urol. 2015. Vol. 12. P. 81–90.

² Wolfe A., Brubaker L. “Sterile urine” and the presence of bacteria // Eur. Urol. 2015. Vol. 68. № 2. P. 173–174.

³ Wolfe A., Brubaker L. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders // Ann. Transl. Med. 2017. Vol. 5. № 2. P. 34.

⁴ Kogan M., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С., Гудима И.А. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине // Урология. 2014. № 5. С. 48–52.

⁵ Magistro G., Stief C.G. The urinary tract microbiome: the answer to all our open questions? // Eur. Urol. Focus. 2019. Vol. 5. № 1. P. 36–38.

⁶ Nickel J.C., Stephens A., Landis J.R., Mullins C. Assessment of the lower urinary tract microbiota during symptom flare in women with urologic chronic pelvic pain syndrome: a MAPP network study // J. Urol. 2016. Vol. 195. № 2. P. 356–362.

⁷ Wolfe A.J., Brubaker L. Urobiome updates: advances in urinary microbiome research // Nat. Rev. Urol. 2019. Vol. 16. № 2. P. 73–74.

⁸ Adebayo A.S., Ackermann G., Bowyer R.C.E. et al. The urinary tract microbiome in older women exhibits host genetic and environmental influences // Cell. Host. Microbe. 2020. Vol. 28. № 2. P. 298–305e3.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

и генетика человека были главными факторами, определяющими уробиом с повышенным микробным разнообразием.

В одной из последних публикаций L. Vrubaker и соавт. (2021) говорится о том, что с помощью метагеномных и метакультуральных методов исследований удалось расширить представления о значимости уробиомов для здоровья человека⁹. Не вызывает сомнений тот факт, что уробиом связан с множеством заболеваний нижних мочевыводящих путей (НМП), включая гиперактивный мочевой пузырь и послеоперационные инфекции НМП. В связи с этим появляется возможность лечения в первую очередь благодаря изменению уробиомов, а не ликвидации предполагаемого уропатогена. По мнению ряда авторов, исследования уробиомов могут помочь понять, как микробиота мочевого пузыря влияет на иммунотерапевтический ответ. С помощью изучения состава микробиомов можно выяснить, почему пациенты с раком мочевого пузыря не реагируют на терапию БЦЖ (бацилла Кальметта – Жерена), почему у некоторых пациентов после терапии БЦЖ наблюдаются рецидивы либо прогрессирование заболевания. Пока возможность использования сигнатур уробиомов в качестве неинвазивных биомаркеров маловероятна, но такие исследования ученые уже проводят. На сегодняшний день используются пять иммунотерапевтических агентов, одобренных FDA для лечения метастатического рака мочевого пузыря (атезолизумаб, ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб, ипилимумаб). Однако применение терапии ингибиторами контрольных

точек иммунного ответа у пациентов с раком в рутинной практике не всегда демонстрирует хорошую эффективность. Оказалось, что их недостаточная эффективность обусловлена измененной бактериальной колонизацией толстой кишки предыдущим введением антибиотика. Нельзя также исключать развитие у таких пациентов бессимптомной бактериурии.

В исследовании D.J. Pinato и соавт. (2019) пациенты, получавшие антибиотик, после противоопухолевой иммунотерапии жили только два месяца, в то время как пациенты без антибиотиков – 26 месяцев. Следовательно, дисбиоз кишечника снижает реакцию на ингибиторы иммунных контрольных точек и может быть вызван терапией антибиотиками широкого спектра действия¹⁰. Известно, что использование антибиотиков до и во время терапии ингибиторами контрольных точек было связано с худшими результатами у пациентов с раком почки, меланомой и немелкоклеточным раком легкого. Наиболее распространенными классами используемых антибиотиков были цефалоспорины, фторхинолоны и гликопептиды.

Бесспорно, регулирование микробиомов мочи и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – важная составляющая эффективного лечения многих больных, и прежде всего онкоурологических пациентов.

Среди большого списка антибактериальных лекарственных средств лишь фосфомицин и нитрофурантоин не оказывают выраженного негативного влияния на состояние микробиомов. Это подтверждено целым рядом сравнительных ис-

следований. Так, например, было показано, что ципрофлоксацин оказывает значительное влияние на микробиоту кишечника в отличие от нитрофурантоина. Исследование подтвердило преимущество применения нитрофурантоина перед фторхинолонами при неосложненном цистите в целях минимизации нарушений кишечной микрофлоры¹¹.

В эпоху растущей антибиотикорезистентности актуальным становится выбор антибиотика, к которому патогены сохраняют высокую чувствительность. Согласно результатам международных мультицентровых исследований, на протяжении длительного времени отмечается низкая резистентность к нитрофурантоину, которая не превышает 1–5%. По данным исследования S. Ny и соавт. (2018), в странах Северной Европы резистентность *Escherichia coli* к нитрофурантоину составляет 1,2%¹². Исследование ДАРМИС-2018 показало, что в России чувствительность изолятов *E. coli* к нитрофурантоину достигает более 98%¹³.

В настоящее время нитрофурантоин включен в качестве препарата выбора в ведущие международные рекомендации по антибактериальному лечению неосложненной ИМП.

Нитрофураны применяются в урологической практике более 60 лет. Следует отметить, что современные нитрофураны, представителем которых является Фурамаг®, отличаются лучшей переносимостью по сравнению с препаратами старшего поколения. Фурамаг® представляет собой оптимизированную лекарственную форму нитрофурана фурагина. Входящий в состав Фурамаг® растворимый фурагин (калиевая

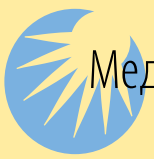
⁹ Brubaker L., Putonti C., Dong Q., Wolfe A.J. The human urobiome // *Mamm. Genome*. 2021.

¹⁰ Pinato D.J., Howlett S., Ottaviani D. et al. Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer // *JAMA Oncol*. 2019. Vol. 5. № 12. P. 1774–1778.

¹¹ Stewardson A.J., Gaia N., François P. et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota // *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. Vol. 21. № 4. P. 344.e1–344.e11.

¹² Ny S., Edquist P., Dumpis U. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2019. Vol. 17. P. 25–34.

¹³ Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019. Т. 21. № 2. С. 134–146.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

соль фурагина) демонстрирует максимальную растворимость и активность по сравнению с фурагином, чему способствует магния гидрокарбонат, который препятствует превращению калиевой соли фурагина в кислой среде желудка в фурагин.

Препарат Фурамаг® характеризуется высокой биодоступностью при небольшой суточной дозе, быстрым увеличением концентрации в крови и моче, сильным антибактериальным эффектом. Немаловажно, что препарат Фурамаг® отличается хоро-

шей переносимостью. Известно, что Фурамаг® в восемь раз менее токсичен и в четыре раза реже вызывает развитие побочных эффектов по сравнению с нитрофурантоином (Фурадином).

«Используя этот препарат, мы сможем сохранить и уробилин, и микробиом, которые важны для лечения многих заболеваний», – пояснил докладчик. В завершение выступления профессор А.В. Зайцев отметил, что в консолидированных рекомендациях Американской ассоциации урологов, Канадской ассоциации

урологов и Общества по уродинамике женской тазовой медицины (AUA/CUA/CUFU) 2019 г. указано, что изменение нормального микробиома человека, врожденных барьеров и врожденной иммунной системы может привести к развитию рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей (РИМП), при этом лучшее понимание взаимосвязи между микробиомом мочи и здоровьем мочевого пузыря может коренным образом изменить прежнее представление о том, что моча «стерильна».

Актуальные аспекты инфекции мочевых путей в условиях пандемии COVID-19

Профессор кафедры урологии и нефрологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, главный внештатный специалист по урологии и андрологии Минздрава Республики Беларусь, д.м.н. Дмитрий Михайлович НИТКИН сфокусировал свое выступление на оценке воздействия COVID-19 на мочеполовую систему, в частности на клинических симптомах нижних мочевых путей (СНМП) и оптимальных подходах к их лечению. Как известно, вирус SARS-CoV-2 имеет сильное сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента второго типа (АПФ-2). АПФ-2-положительные клетки в уротелии мочевого пузыря составляют 2,4%, в проксимальных извитых канальцах почки – 4%, поэтому мочевой пузырь и почки могут быть подвержены вирусной инвазии. Это объясняет возникающее острое повреждение почек при COVID-19 у порядка 5–15% пациентов. Кроме того, рецепторы АПФ-2 обнаружены в тканях яичка и клетках Лейдига, что также может говорить о наличии потенциального риска их повреждения.

Вирус SARS-CoV-2 выделяется с мочой, куда он может попадать

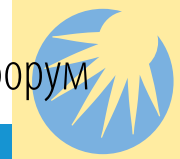
при повреждении почечных канальцев вследствие цитокинового шторма либо при выделении непосредственно из уротелия в связи с высоким числом рецепторов АПФ-2 в проксимальных извитых канальцах почек. Таким образом, моча – это биологическая среда, которая может содержать в себе РНК-вирус, однако наличие РНК-вируса в моче не обязательно ассоциируется с клиническими симптомами со стороны мочевых путей.

Между тем данные наблюдений свидетельствуют о том, что пациенты с подтвержденной коронавирусной инфекцией демонстрируют *de novo* такие симптомы со стороны мочеполовой системы, как поллакиурия (более 13 эпизодов в сутки), никтурия (более четырех эпизодов за ночь) и дизурия. Исходя из этого, была выдвинута гипотеза о том, что вирус SARS-CoV-2 может вызвать цистит у пациентов, особенно на фоне затяжного течения коронавирусной инфекции.

Установлено, что вирусная инфекция (ВИЧ, ВПЧ, аденовирус, цитомегаловирус) может сопровождаться развитием СНМП, макрогематурии, клиники цистита. Клиническая картина сопряжена с ростом медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов,

которые повышают сенсорность мочевого пузыря, афферентную модуляцию нервных окончаний и контрактильность миоцитов детрузора. При этом вирус-ассоциированная воспалительная реакция мочевого пузыря может сопровождаться последующей бактериальной инвазией.

Воздействие SARS-CoV-2 тоже сопровождается повышенным системным высвобождением цитокинов, или цитокиновым штормом. Как правило, для пациентов с COVID-19 весьма типичной является повышенная экспрессия интерлейкина (ИЛ) 6, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, при этом именно ИЛ-6 является неблагоприятным предиктором тяжелого течения коронавирусной инфекции. От уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) зависит и степень выраженности симптомов нижних мочевых путей у пациентов с SARS-CoV-2. Как лечить острый неосложненный цистит в условиях пандемии? Наиболее популярной считается антибактериальная терапия, которая, согласно рекомендациям Европейского общества урологов 2020 г., имеет высокий уровень доказательности (1b). Антибактериальная терапия направлена на снижение антигенной нагрузки иммунной системы слизистой мочевого пузыря и позволяет уменьшить проявления клинической симптоматики. В ре-



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

комендациях EAU 2020 г. указано, что при выборе антимикробного препарата следует учитывать спектр и характеристики восприимчивости уропатогенов на основании локальных данных резистентности.

В многоцентровом исследовании ДАРМИС-2011 наибольшую чувствительность в отношении *E. coli* демонстрировали фосфомицин (98,3%) и нитрофурантоин (94,1%). Спустя семь лет, по данным исследования ДАРМИС-2018, пальма первенства перешла к нитрофурантоину, который показал самую высокую чувствительность к изолятам *E. coli* (99,5%) и опередил фосфомицин (96,7%)¹³.

Профессор Д.М. Ниткин обратил внимание коллег на проаритмогенное действие SARS-CoV-2. Цитокиновый шторм, вызываемый вирусом, дополнительно повреждает миокард, дестабилизирует проводящую систему сердца, провоцирует тахикардию и удлинение QT. ИЛ-6 ингибирует цитохром P-450 и может повышать биодоступность медикаментов, в частности фторхинолонов и макролидов, также ингибирующих цитохром 450 и дополнительно удлиняющих QT. Очевидно, что для лечения пациентов с COVID-19 безопаснее выбирать препараты, которые не ингибируют цитохром 450.

В 1999 г. G. Stein в своем исследовании показал более высокую клиническую эффективность нитрофурантоина в сравнении с фосфомицином в терапии цистита¹⁴. Опубликованный в 2020 г. метаанализ 14 РКИ не выявил значимой разницы в микробиологической эффективности фосфомицина трометамола в сравнении с другими антибиотиками¹⁵. В то

же время три РКИ, включенных в метаанализ, продемонстрировали некоторое преимущество нитрофурантоина в более эффективном лечении острой неосложненной ИМП (ОНИМП). Сегодня нитрофураны, наряду с новыми антибактериальными препаратами, остаются востребованными для лечения ИМП, что объясняется их специфическим механизмом действия (подавляют синтез белков, метаболизм аэробной энергии, синтез ДНК и РНК), спектром антимикробной активности, низкой резистентностью¹⁶. В то же время препараты нитрофурановой группы имеют такие особенности, как плохая растворимость и боязнь кислой среды. Препарат Фурамаг® не имеет этих недостатков благодаря уникальному двухкомпонентному составу, включающему калиевую соль фуразидина 50 мг и магния гидрокарбонат 50 мг. «Калиевая соль фуразидина – это растворимость, а магния гидрокарбонат – это нивелирование кислой среды. Их сочетание позволяет увеличить биодоступность, уменьшить дозу без потери терапевтического эффекта и снизить частоту побочных эффектов», – уточнил докладчик.

Безусловно, антимикробная профилактика является одним из стратегических направлений лечения ИМП. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2020 г., противомикробные препараты можно назначать в виде постоянной профилактики низкими дозами в течение длительного периода (от трех до шести месяцев) или в качестве посткоитальной профилактики, поскольку обе схемы снижают частоту ИМП. Нитрофураны в низких дозах

(50–100 мг/сут) включены в рекомендуемые схемы лечения.

Профессор Д.М. Ниткин поделился собственным опытом применения препарата Фурамаг® для лечения обострений, профилактики рецидивов НИМП и посткоитальной антимикробной профилактики у женщин. Для лечения обострений Фурамаг® назначали в дозе 100 мг три раза в сутки в течение 5–7 дней. При рецидивах НИМП использовали длительную терапию препаратом Фурамаг®, который назначали в дозе 50 мг на ночь до 6–12 недель. В целях посткоитальной антимикробной профилактики у женщин Фурамаг® назначали в дозе 100 мг в течение часа после коитуса. Такой подход позволил повысить эффективность антимикробной профилактики в 2,5 раза по сравнению с динамическим наблюдением.

В завершение выступления профессор Д.М. Ниткин сделал следующие выводы:

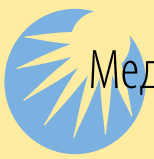
- SARS-CoV-2 способен поражать уротелий мочевой системы и повышать местный уровень провоспалительных цитокинов, а также вызывать ассоциированный с COVID-19 цистит с развитием *de novo* клинических симптомов;
- возможен неблагоприятный фон для клинической манифестации ИМП;
- необходимы дополнительные наблюдения и данные для формирования рекомендаций;
- лечение острого эпизода нижних ИМП следует проводить с использованием антибактериальной терапии.

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Фурамаг® в Российской Федерации, курс лечения препаратом составляет 7–10 дней.

¹⁴ Stein G. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection // Clin. Ther. 1999. Vol. 21. № 11. P. 1864–1872.

¹⁵ Cai T., Tamani L., Tascini C. et al. Fosfomycin trometamol versus comparator antibiotics for the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women: a systematic review and meta-analysis // J. Urol. 2020. Vol. 203. № 3. P. 570–578.

¹⁶ Sandegren L., Limdqvist A., Kahlmeter G., Andersson D.I. Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in *Escherichia coli* // J. Antimicrob. Chemother. 2008. Vol. 62. № 3. P. 495–503.

**Инфекции мочевых путей как одна из причин развития недержания мочи у женщин**

Недержание мочи (НМ) – это любое непроизвольное выделение мочи, вне зависимости от приведших к нему ситуаций и обстоятельств. Как отметил д.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии Ташкентского института усовершенствования врачей Абдумалик Абдугаффарович АБДУРИЗАЕВ, недержание мочи может быть истинным и ложным.

Истинным НМ является непроизвольная потеря мочи, объективно доказуемая и вызывающая социальные и гигиенические проблемы. Ложное НМ – это непроизвольное НМ без позывов на мочеиспускание, которое обусловлено врожденными или приобретенными дефектами мочевого тракта. Согласно классификации Международного общества по удержанию мочи, выделяют стрессовое НМ или НМ при напряжении, ургентное НМ, смешанное (сочетание стрессового и ургентного НМ), ночной энурез, НМ от переполнения (парадоксальная ишурия), ситуационное НМ (например, при половом акте, смехе и т.д.).

Кроме того, потеря мочи может быть связана с преходящими или же обратимыми причинами. Причинами транзиторного НМ могут стать делириум, инфекция мочевого тракта, атрофический вагинит или уретрит, тяжелая депрессия, невроз, побочные эффекты лекарств, повышенное образование мочи, нарушение двигательной активности, задержка стула.

НМ является широко распространенным заболеванием. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, в мире этим заболеванием страдают от 10 до 67% женщин. Так, например, в США распространенность стрессового НМ составляет 23,7%, ургентного – 9,9%, смешанного – 14,5%, всех типов

НМ – 49,5%. В Узбекистане распространенность НМ у женщин в возрасте 18 лет и старше достигает 25,6%.

Безусловно, НМ резко снижает качество жизни, способствуя развитию физического и психоэмоционального дискомфорта, вплоть до социальной дезадаптации. Наряду с этим лечение НМ требует достаточно больших финансовых затрат: по данным многонационального исследования 2005 г., в США ежегодная стоимость болезни ургентного НМ составляла 66 млрд долларов.

Анатомические изменения в нижних мочевых путях тоже становятся причиной развития НМ, что может повлечь за собой функциональные нарушения в различных компонентах нижнего мочевого тракта (уротелия, детрузора, сфинктерного комплекса) или аномалии окружающих структур, влияющих на способность нижнего мочевого тракта нормально выполнять свои функции.

Основные функции НМП заключаются в накоплении мочи при низком внутрипузырном давлении и выделении мочи в социально приемлемое и удобное время. На реализацию функций НМП могут влиять различные сопутствующие урологические условия, демографические или экологические факторы, генетический фактор и образ жизни человека в целом. Для правильного планирования лечения НМ необходимо определить и количественно оценить тип НМ. Перед тем как приступить к окончательной терапии, следует выявить временные или не связанные с мочевыводящими путями причины, которые могут вызвать потерю мочи, то есть определить, не является ли в данном случае НМ симптомом какого-либо другого заболевания.

Как уже отмечалось, ИМП является одной из причин транзитор-

ного НМ. Какая именно инфекция может быть причиной транзиторного НМ? Согласно классификации Европейской ассоциации урологов, ИМП подразделяются на неосложненные и осложненные, рецидивирующие, катетер-ассоциированные ИМП, уросепсис. Неосложненная ИМП может быть острой или рецидивирующей инфекцией нижних (неосложненный цистит) и/или верхних мочевыводящих путей (неосложненный пиелонефрит).

Установлено, что острые инфекции НМП являются прямой причиной транзиторного НМ. НМ может развиваться на фоне симптоматической ИМП. Не случайно в рекомендациях Европейской ассоциации урологов указано, что НМ может быть симптомом ИМП, а наличие симптоматической инфекции НМП усиливает выраженность НМ.

В европейском и российском руководствах рекомендовано выполнять общий анализ мочи в рамках первичного обследования пациента с НМ. Следовательно, общий анализ мочи является первым методом диагностики при НМ для исключения ИМП. У пациентов с НМ и сопутствующей мочевой инфекцией необходимо устранить проявления инфекции с помощью соответствующей терапии. Только после разрешения воспалительного процесса в мочевых путях и исчезновения НМ можно утверждать, что НМ было транзиторным.

По мнению А.А. Абдуризаева, одним из наиболее эффективных на сегодняшний день противомикробных препаратов для лечения инфекций НМП является Фурамаг®. Так, например, в Узбекистане препарат Фурамаг® показал высокую эффективность при лечении острого неосложненного цистита. Это неудивительно, потому что Фурамаг® обладает широким спектром противомикробной активности в отношении ключевых грамположительных и грамотрицательных микробов.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

Дискутабельным остается вопрос о том, является ли рецидивирующая инфекция мочевых путей причиной НМ как болезни, а не симптома. Был проведен целый ряд исследований, результаты которых подтвердили способность ИМП вызывать развитие НМ. Установлено, что на фоне ИМП в слизистой детрузора происходит активация тучных клеток, и чем больше продуктов деградациии тучных клеток и моноцитарных хемоаттрактантов (МХП) в моче, тем более ярко выражены симптомы. В исследовании Н. Liu и соавт. (2010) показано, что при гиперактивном мочевом пузыре продукция МХП 1, 2, 3 увеличивается в два раза¹⁷. В исследовании J.M. Yarnell и соавт. (1982) продемонстрирована выраженная зависимость

между обострением хронического цистита в анамнезе и возникновением смешанного НМ¹⁸. По данным работы И.А. Аполихиной (2006), распространенность НМ при наличии цистита была в 2,2 раза выше, чем при его отсутствии¹⁹. Согласно исследованию M.R.C. Leicester, у женщин старше 40 лет цистит, перенесенный в анамнезе, был связан со стрессовым НМ. По данным исследования I. Косак и соавт. (2005), наличие рецидивирующей инфекции мочевыводящего тракта вдвое увеличивает риск развития НМ.

В Узбекистане было проведено эпидемиологическое исследование «случай – контроль» по оценке распространенности и факторов риска НМ, включившее 10 776 женщин в возрасте

18 лет и старше. Наличие НМ у респонденток устанавливали при помощи валидированного опросника ICIQ-UI SF. Согласно полученным данным, среди факторов, определяющих интегральный риск НМ, самыми распространенными оказались такие, как наличие более пяти родов (отношение шансов (ОШ) 4,04; доверительный интервал (ДИ) 3,09–5,28), рецидивирующий цистит (ОШ 3,31; ДИ 2,93–3,74), энурез в детстве (ОШ 2,74; ДИ 2,02–3,73).

В заключение А.А. Абдуризаев констатировал, что НМ является многофакторным заболеванием, в интегральном риске развития которого немаловажное значение имеет инфекция нижних мочевых путей, особенно рецидивирующий цистит.

Клинико-микробиологическое обоснование выбора антибиотикотерапии при инфекциях нижних мочевых путей

По мнению д.м.н., профессора кафедры госпитальной терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, президента межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» Сергея Владимировича ЯКОВЛЕВА, с позиции клинической фармакологии важными учетными факторами выбора антибиотика при цистите считаются следующие: характеристика микроба (природная активность и приобретенная резистентность), характери-

сти заболевания (осложненная/неосложненная инфекция, острая/рецидивирующая), характеристика антибиотика (фармакокинетика, эффективность, безопасность), фармакоэкономическое обоснование, экологическая безопасность антибиотика.

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей ведущим возбудителем является кишечная палочка, на долю которой приходится 80–90%²⁰. Согласно результатам масштабного российского исследования RESOURCE, в этиологии амбулаторных ИМП (неосложненных и осложненных) *E. coli* удерживает лидирующую

позицию (53%), ей значительно уступают *Klebsiella* (9,5%), *Enterococcus faecalis* (8,7%) и др.²¹ Анализ данных показывает, что в этиологии острого неосложненного цистита доминирует *E. coli*, в этиологии осложненного или рецидивирующего цистита – *E. coli* и *Klebsiella*, а также *Enterococcus spp.* + *Staphylococcus saprophyticus*, на долю которых приходится 20%.

С помощью европейской базы данных EUCAST можно оценить природную активность антибактериальных препаратов против актуальных возбудителей цистита. По словам докладчика, у каждого антибиотика имеются свои сильные и слабые стороны. Например, у цефиксима и фосфомицина наблюдается активность в отноше-

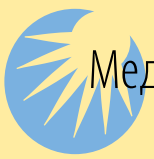
¹⁷ Liu H., Mahdy A., Lofgren O. et al. Annual meeting ICS/UGA. Toronto. 2010.

¹⁸ Yarnell J.V., Voyle G.J., Sweetnam P.M. et al. The pathophysiology of micturition: analysis of voiding dynamics by computer simulation // J. Epidemiol. Community Health. 1982. Vol. 36. № 1. P. 58–63.

¹⁹ Аполихина И.А. Клиническая эпидемиология, дифференциальная диагностика и консервативное лечение недержания мочи у женщин. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2006.

²⁰ Рафальский В.В., Крюкова Н.О., Корнев Д.С. Резистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей: уроки российских многоцентровых микробиологических исследований // Урология. 2020. № 4. С. 124–130.

²¹ Rafalskiy V., Pushkar D., Yakovlev S. et al. Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study // J. Glob. Antimicrob. Res. 2020. Vol. 21. P. 188–194.



нии грамотрицательных возбудителей (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*), но отсутствует активность в отношении грамположительных микроорганизмов (*E. faecalis*, *E. faecium*, *Staphylococcus*). Сбалансированным спектром природной активности обладает нитрофуран, который демонстрирует активность и в отношении грамотрицательных, и в отношении грамположительных возбудителей.

В антимикробной терапии для возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей так называемый эпидемиологический порог отсекаемости определен на уровне 20%. Согласно данным исследования RESOURSE, кишечная палочка демонстрирует низкую устойчивость (ниже порога отсекаемости – 20%) лишь к таким препаратам, как фосфомицин (1%), нитрофурантоин (4%), амоксициллина клавуланат (12%) и цефиксим (17%)²¹.

В рамках исследования были определены следующие тенденции резистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей для нашей страны:

- сформировался высокий уровень устойчивости *E. coli* к котримоксазолу и аминопенициллинам;
- устойчивость *E. coli* к фторхинолонам превысила 20%;
- выход за пределы стационаров продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) подразумевает устойчивость к цефалоспорином (15–20%) и амоксициллина клавуланату (10–15%);
- сохраняется стабильно низкая устойчивость *E. coli* к нитрофуранам и фосфомицину трометамолу;

- отсутствует оптимальный пероральный антибиотик против *Klebsiella pneumoniae*;
- грамположительные уропатогены (*Enterococci*, *S. saprophyticus*) проявляют высокую чувствительность только к нитрофуранам и не чувствительны к фосфомицину трометамолу и пероральным цефалоспорином.

Таким образом, данные исследований показывают, что нитрофураны при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей характеризуются наиболее сбалансированной активностью против возбудителей, причем минимальная устойчивость уропатогенов к нитрофуранам за последние 50 лет не увеличивается. Среди нитрофуранов наиболее широко используются Фурагин (фуразидин) и Фурамаг® (фуразидин калия растворимый + магния карбонат). С точки зрения клинической фармакологии более высокая биодоступность препарата Фурамаг® по сравнению с Фурагином и определяет его более высокий терапевтический потенциал^{22, 23}. С одной стороны, более высокие концентрации в крови и моче обеспечивают препарату более высокую бактерицидную активность, с другой – меньшие концентрации в кишечнике способствуют лучшей переносимости и меньшему риску селекции резистентных штаммов микробов.

Как уже отмечалось, в исследовании была показана более высокая бактериологическая эффективность применения нитрофурантоина в эрадикации штаммов кишечной палочки по сравнению с фосфомицином трометамолом при остром неосложненном цистите у женщин¹⁴. Более высокая

эффективность нитрофурантоина в сравнении с фосфомицином трометамолом в терапии острого неосложненного цистита была также продемонстрирована в исследовании А. Нутнер и соавт. (2018)²⁴.

В собственном исследовании оценивалась эффективность применения препарата Фурамаг® в течение пяти дней по сравнению со стандартным использованием препарата в течение семи дней при лечении острых неосложненных инфекций мочевых путей²³. Было показано, что эффективность пятидневного курса терапии Фурамаг® сопоставима с эффективностью семидневного курса применения препарата.

Выбор антибиотика для лечения цистита должен быть также фармакоэкономически обоснованным. Согласно исследованию J.A. McKinnel и соавт. (2011), в США стоимость нитрофурантоина выше стоимости фторхинолона, однако на конечную стоимость лечения оказывает влияние рост резистентности кишечной палочки к фторхинолонам, превышающий 12%²⁵. На фоне высокой устойчивости штаммов *E. coli* к фторхинолонам нитрофураны становятся более эффективными, ведь затраты на лечение нитрофуранами с высокой чувствительностью к ним *E. coli* в итоге оказываются существенно ниже.

Новой концепцией является акцент на экологической безопасности антибактериальных препаратов, потому что антибиотики воздействуют не только на патогенные микробы, но и на сапрофитную флору, изменяя микробиом человека. Вопросы сопутствующего ущерба от применения антибиотиков при

²² Раменская Г. В. и др. // Инфекции и антимикробная терапия. 2004. № 3.

²³ Яковлев С. В. и др. // Инфекции и антимикробная терапия. 2005. № 4.

²⁴ Huttner A., Kowalczyk A., Turjeman A. et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial // JAMA. 2018. Vol. 319. № 17. P. 1781–1789.

²⁵ McKinnel J.A., Stollenwerk N.S., Jung C.W., Miller L.G. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis // Mayo Clin. Proc. 2011. Vol. 86. № 6. P. 480–488.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

остром цистите нашли свое отражение в совместных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и Европейского общества клинических микробиологов и химиотерапевтов (EDSA/ESCMID) 2010 г. В них прописано, что нитрофурантоин является подходящим препаратом в связи с минимальным уровнем устойчивости *E. coli*, низкой вероятностью «сопутствующего ущерба» и эффективностью, сопоставимой с трехдневным курсом ко-тримоксазола²⁶.

В 2019 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения в своем документе, приуроченном к выпуску очередного перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, предложили все

антибиотики ранжировать по степени их экологической безопасности. В связи с этим экологически более безопасные антибиотики (нитрофурантоин) при прочих равных условиях должны рассматриваться как антибиотики первой линии терапии (ACCESS), экологически менее безопасные (фторхинолоны, цефалоспорины, фосфомицина трометамол) – как антибиотики второй линии терапии (WATCH). Резюмируя сказанное, профессор С.В. Яковлев отметил, что в последние годы наблюдается рост устойчивости уропатогенной *E. coli* к фторхинолонам, амоксициллину, клавуланату и пероральным цефалоспорином, что лимитирует эффективное использование этих антибиотиков при острых инфекциях нижних

мочевых путей. Нитрофураны и фосфомицина трометамол являются антибиотиками первой линии терапии цистита, но при осложненном и рецидивирующем цистите предпочтение следует отдавать нитрофуранам, имеющим более высокий эрадикационный потенциал. «Среди нитрофуранов оптимальной фармакокинетикой и хорошим профилем безопасности, в том числе и экологической, обладает растворимая калиевая соль фуразидина в лекарственной форме с магния гидрокарбонатом», – уточнил С.В. Яковлев в заключение.

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Фурамаг® в Российской Федерации, курс лечения препаратом составляет 7–10 дней.

Нитрофураны – такие схожие и такие разные

Как отметила д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, член Европейской ассоциации урологов Любовь Александровна СИНЯКОВА, кишечная палочка и стафилококк по-прежнему остаются основными возбудителями инфекций мочевых путей, поэтому выбор антимикробной терапии должен быть в пользу препарата с высокой чувствительностью к этим патогенам.

В международном исследовании NoDARS-UTI (2015–2017) оценивалась антибиотикорезистентность изолятов *E. coli*, выделенных у женщин с внебольничными НИМП в шести европейских странах, включая

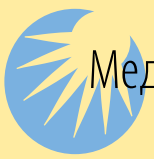
Россию¹². Согласно полученным данным, *E. coli* продемонстрировала наименьшую резистентность к нитрофурантоину (1%) и фосфомицину (1%).

Исследование SURF, в котором приняли участие 20 исследовательских центров из пяти стран (Бельгия, Италия, Россия, Испания и Великобритания), было посвящено оценке чувствительности и резистентности уропатогенов к фосфомицину в сравнении с другими антибактериальными препаратами²⁷. Было показано, что наибольшая чувствительность *E. coli* сохраняется к нитрофурантоину (98,5%) и фосфомицину (96,4%). Более того, именно к нитрофурантоину определена высокая чувствительность штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС.

Нитрофураны имеют многофакторный механизм действия на микробную клетку, который заключается в подавлении синтеза белка в рибосомах микробной клетки, повреждении клеточной стенки, подавлении аэробного энергетического метаболизма. Несмотря на 60-летний опыт применения в клинической практике, нитрофураны характеризуются медленным развитием к ним резистентности возбудителей и по-прежнему используются для лечения НИМП. В то же время из-за особенностей фармакокинетики нитрофураны не обеспечивают необходимых терапевтических концентраций в крови и тканях, потому что быстро выводятся из организма путем клубочковой фильтрации. Терапевтические уровни этой группы антимикробных препаратов достигаются только в моче и содержимом кишечника.

²⁶ Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the infectious diseases society of America and the European society for microbiology and infectious diseases // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52. № 5. P. e103–e120.

²⁷ Johansen T.E.B., Livermore D.M., Gat T. et al. SURF (SUceptibility and Resistance of uropathogens to Fosfomycin comparison with other antimicrobial agents): an international microbiological surveillance study. Poster presented at 40th Congress of the Societe International d'Urology. 2020 Oct. 10-11.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

Профессор Л.А. Сиякова акцентировала внимание коллег на ошибках в лечении ИМП у беременных. Так, например, относящийся к группе нитрофуранов фуразолидон обладает высокой активностью по отношению к таким возбудителям, как *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, различные виды *Shigella* spp., поэтому он показан к применению при дизентерии, паратифах, лямблиозе, пищевых токсикоинфекциях, а не при инфекциях мочевых путей. В обновленной инструкции по применению препарата указано, что фуразолидон противопоказан при беременности и лактации. Несмотря на это, в формуляре лекарственной терапии для беременных 2009 г. прописано, что фуразолидон наравне с нитрофурантоином может назначаться во втором и третьем триместрах беременности для лечения инфекции мочевого пузыря. Такие ошибки встречаются не только в отечественной практике. В США, например, только 50% беременных женщин получают препараты группы В, разрешенные к применению при беременности. Причем девять из 20 наиболее часто назначаемых препаратов – антибиотики. Прием нитрофуранов при беременности также сопряжен с определенным риском. Нитрофураны могут вызывать гемолитическую анемию у тех новорожденных, которые имеют дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Кроме того, нитрофураны проникают в грудное молоко, поэтому не рекомендованы к приему в период лактации. Среди нитрофуранов одним из наиболее изученных является нитрофурантоин (Фурадонин). Это пероральное синтетическое соединение имеет три

композиции, в зависимости от их кристаллической природы – микрокристаллической, макрокристаллической и с замедленным высвобождением активного вещества, которое содержит комбинацию двух композиций. Считается, что макрокристаллическая форма более устойчива, высвобождается более предсказуемо и дает меньше побочных реакций. Однако следует обратить внимание на то, что нитрофурантоин, рекомендованный для терапии инфекций нижних отделов мочевых путей, доступен в России только в микрокристаллической форме, тогда как все клинические исследования проводились с его макрокристаллической формой.

Между тем проведенный W. Brumfitt и соавт. (1998) анализ применения макро- и микрокристаллического нитрофурантоина при длительной профилактике рецидивов ИМП (1972–1992) не выявил различий в эффективности между ними²⁸. У большинства пациенток улучшение достигнуто через шесть месяцев лечения, у 84% пациенток рецидивов не было. Число симптоматических эпизодов уменьшилось в 5,4 раза. Побочные эффекты в два раза чаще возникали на фоне приема микрокристаллического нитрофурантоина по сравнению с макрокристаллическим (25 против 13%), но тяжелые нежелательные явления отсутствовали.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2020 г., препаратами первого выбора для терапии острого неосложненного цистита являются фосфомицина трометамол и нитрофурантоин макрокристаллический. В клинических рекомендациях Минздрава РФ 2019 г. указано, что пациентам с острым неосложненным циститом реко-

мендуется назначение фосфомицина трометамола 3 г однократно, а также фуразидина или нитрофурантоина в дозах, соответствующих инструкции к препаратам. Высокую степень доказательности имеет рекомендация по использованию нитрофурантоина в качестве средства посткоитальной профилактики или рецидивизирующего цистита, прописанная в руководстве EAU 2020 г. В Кохрейновском систематическом обзоре 19 исследований по профилактике рецидивов цистита было показано, что ежедневный прием или прием три раза в неделю антимикробных препаратов в низкой дозе, в том числе нитрофуранов, уменьшает риск возникновения рецидивов до 85% – с 0,8–3,6 до 0–0,9 случаев в год²⁹. Но надо помнить о том, что пожилым пациентам в связи с повышенным риском развития легочных осложнений, а также пациентам с почечной недостаточностью нитрофурантоин следует принимать с осторожностью, а пациентам с печеночной недостаточностью профилактика рецидивизирующих инфекций нижних мочевых путей нитрофурантоином противопоказана. Фуразидин представляет собой аналог нитрофурантоина, который имеет более сильный эффект, чем его исходное соединение, на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Его активность увеличивается в кислой моче, поэтому при повышении pH мочи эффективность препарата снижается. Между тем средние концентрации фуразидина в моче (от 0,45 до 6,5 мг/мл) очень высокие и находятся в пределах значений минимальных подавляющих концентраций для 80% патогенных штаммов кишечной палочки³⁰.

²⁸ Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M.T. Efficacy and safety of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience // J. Antimicrob. Chemother. 1998. Vol. 42. № 3. P. 363–371.

²⁹ Muller A.E., Verhaegh E.M., Harbarth S. et al. Nitrofurantoin efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials // Clin. Microbiol. Infect. 2017. Vol. 23. № 6. P. 355–362.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

Существуют определенные категории пациентов, которым назначение фуразидина противопоказано. Фуразидин не рекомендован к применению пациентам с сахарным диабетом, кормящим матерям и в течение первого триместра беременности.

Фуразидин является лекарственным препаратом для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. Особенностью фуразидина считается то, что его лекарственная форма не содержит лактозы. Это принципиально важно, потому что в России непереносимость лактозы среди пациентов встречается довольно часто.

Своими преимуществами характеризуется комбинация фуразидина калиевой соли и магния карбоната основного, заключенная в препарате Фурамаг®. Растворимый фурагин (калиевая соль фурагина) демонстрирует максимальную растворимость и активность по сравнению с фурагином основным, а наличие гидрокарбоната магния препятствует превращению калиевой соли фурагина в кислой среде желудка в фурагин, что повышает биодоступность препарата, усиливает его концентрацию в моче и, следовательно, повышает его эффект. Это подтверждено результатами исследования, в котором была показана способность препарата Фурамаг® быстро и хорошо всасываться в ЖКТ, не оказывая влияние на сапрофитную флору и при этом демонстрировать высокую активность в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных бактерий, а также некоторых простейших³¹.

Исследование показало высокую эффективность антибиотикопрофилактики препаратом Фурамаг®: ни в одном случае не было выявлено обострения хронического рецидивирующего цистита, у пациенток отсутствовала лейкоцитурия, при этом отмечались удовлетворительная переносимость препарата и отсутствие побочных реакций

Установлено, что Фурамаг® в семь раз менее токсичен и в четыре раза реже вызывает побочные эффекты, чем нитрофурантоин (Фурадонин). Благодаря этому препарат Фурамаг® можно использовать для лечения острого и рецидивирующего цистита, а также для профилактики инфекций мочевых путей, применяя его перед диагностическими процедурами^{32, 33}.

В клинике урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования на базе ГКБ им. С.П. Боткина с января по март 2007 г. 30 больным в возрасте от 18 до 40 лет, обратившимся в клинику по поводу рецидивирующего цистита, выполняли цистоскопию, показаниями к которой были наличие хронического цистита более двух лет, неэффективность проводимой терапии и наличие симптомов цистита при отсутствии бактериурии и лейкоцитурии на момент обращения.

Всем пациентам за один час до цистоскопии назначали прием препарата Фурамаг® по одной капсуле в дозе 50 мг. Эффективность использования препарата оценивали по частоте развития ослож-

нений, наличие лейкоцитурии после цистоскопии или побочных реакций.

Исследование показало высокую эффективность антибиотикопрофилактики препаратом Фурамаг®: ни в одном случае не было выявлено обострения хронического рецидивирующего цистита, у пациенток отсутствовала лейкоцитурия, при этом отмечались удовлетворительная переносимость препарата и отсутствие побочных реакций. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что Фурамаг® является эффективным средством профилактики при проведении эндоскопических диагностических процедур (цистоскопии).

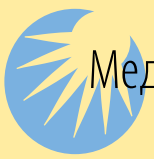
В заключение профессор Л.А. Синякова подчеркнула, что между препаратами из группы нитрофуранов имеются различия, которые следует учитывать при назначении в клинической практике, но в целом нитрофураны остаются одними из препаратов выбора в лечении инфекций нижних мочевых путей благодаря редкому формированию резистентности к ним основных возбудителей и довольно широкому спектру антимикробной активности.

³⁰ Bains A., Buna D., Hoag N. A retrospective review assessing the efficacy and safety of nitrofurantoin in renal impairment // Can. Pharm. J. 2009. Vol. 142. № 5. P. 248–252.

³¹ Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов Фурамаг и Фурагин // Инфекции и антимикробная терапия. 2004. Т. 6. № 1.

³² Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: российские национальные рекомендации / под ред. Т.С. Перепановой, Р.С. Козлова, В.А. Руднова, Л.А. Синяковой. М.: Прима-принт, 2013. 64 с.

³³ Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: проблемы и пути решения // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2007. № 3. С. 18–22.

**Рецидивирующие инфекции мочевых путей**

Согласно определению, рецидивирующая ИМП – это состояние, при котором отмечаются три эпизода ИМП за 12 месяцев или два эпизода ИМП в течение шести месяцев как в нижних МП (цистит), так и в верхних МП (пиелонефрит). По словам ассоциированного профессора кафедры внутренних болезней Рижского университета, нефролога Центра нефрологии Клинической университетской больницы им. П. Страдыня Хариса Черневскиса (H. ČERŅEVSKIS), в последнее время было опубликовано несколько рекомендаций по лечению рецидивирующей ИМП, первым из которых является вышедшее в свет в мае 2019 г. совместное руководство Американской урологической ассоциации, Канадской урологической ассоциации и Общества уродинамики, патологии таза и урогенитальной реконструкции (AUA/CUA/SUFU). Начиная с 2017 г. в руководствах Европейской ассоциации урологов особое внимание уделяется антибактериальной терапии и стратегии антимикробной профилактики, а также лечению бессимптомной бактериурии. В рекомендациях EAU 2020 г. указано, что перед назначением терапевтического лечения следует исключить возможные факторы риска³⁴. Таковыми прежде всего являются ранее перенесенная инфекция мочевыводящих путей, а также сахарный диабет (СД), поскольку у больных СД особенно активно происходит прикрепление *E. coli* при помощи адгезинов к уроплакину 1a и 1b клеточной эпителиальной мембраны.

Безусловно, важную роль играет определение бессимптомной бактериурии (БСБ), предложенное Эвардом Кассом еще в 1956 г.³⁵ БСБ устанавливается при выявлении 10^5 КОЭ/мл в двух образцах для анализа, взятых из средней струи мочи или при помощи катетера. Между тем в клинико-практическом руководстве по лечению асимптоматической бактериурии Американского общества инфекционистов (IDSA) 2019 г. указано, что пациентам с СД скрининг на БСБ и антибактериальная терапия не требуются. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2020 г., антибактериальная терапия при бессимптомной бактериурии не показана женщинам в период менопаузы без беременности, женщинам с сахарным диабетом, пациентам с болезнями позвоночника, пациентам с катетеризированным мочевым пузырем, пожилым людям в центрах социального ухода и в стационаре. Антибактериальная терапия БСБ назначается при беременности, а также при урологических манипуляциях и операциях с повреждением слизистой оболочки. Фактором риска ИМП также считается нехватка эстрогенов, вследствие чего стенки мочевыводящих путей становятся тоньше, снижается эффективность слизистой оболочки в борьбе с бактериями, снижается полное опорожнение мочевого пузыря, а также местная иммунологическая резистентность к инфекции, уменьшается количество лактобацилл и увеличивается количество бактерий типа *Enterobacteriaceae*³⁶.

Сексуальная активность с множеством половых контактов и половых партнеров является особым фактором риска ИМП. К факторам риска ИМП следует также отнести недержание мочи, которое встречается в 30–60% случаев и может быть связано с нарушением иннервации органов малого таза вследствие автономной нейропатии при диабете, состояния после нарушения мозгового кровообращения, и ряд других факторов³⁷. Также фактором риска ИМП считается изменение микрофлоры влагалища, не случайно влагалищные лактобациллы оказывают профилактическое действие против ИМП, снижают pH влагалища и препятствуют размножению *E. coli*.

После исключения возможных факторов риска ИМП проводится неантимикробная терапия в виде гормонозаместительной терапии, иммуноактивной профилактики, а также профилактики пробиотиками, D-маннозой, клюквой и с помощью эндовезикальных инстилляций.

Согласно европейскому руководству (EAU 2020), рекомендованными препаратами для антибактериальной терапии неосложненного цистита являются фосфомицина трометамол 3 мг внутрь один раз в день; Фурамаг® 50–100 мг три раза в день внутрь в течение 5–7 дней; нитрофурантоин 50 мг четыре раза в день внутрь или нитрофурантоин микрокристаллический 100 мг два раза в день внутрь в течение 5–7 дней.

Альтернативными препаратами для антибиотикотерапии неосложненного цистита считаются цефалоспорины 500 мг внутрь два раза в день в течение трех дней, в отдельных случаях

³⁴ EAU Guidelines on Urological Infection, 2020.

³⁵ Kass E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract // Trans. Assoc. Am. Phys. 1956. Vol. 69. P. 56–64.

³⁶ Raz R. Role of estriol therapy for women with recurrent urinary tract infection: Advantage and disadvantage // Infect. Dis. Clin. Pract. 1999. Vol. 8. P. 64–66.

³⁷ Distler W.Z. // Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich. 2000. Vol. 94. № 3. P. 211–215.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

Фурамаг®, синтезированный в 1979 г. группой специалистов под руководством Олега Акифьева, был награжден в 1985 г. серебряной медалью на Всесоюзной выставке достижений народного хозяйства. Сегодня Фурамаг® является очень востребованным препаратом и широко применяется в клинической практике

(резистентность *E. coli* < 20%) – триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг два раза в день или триметоприм 100 мг два раза в день до пяти дней.

Таким образом, в рекомендациях EAU 2020 г. цефалоспорины вытеснили фторхинолоны, поскольку проведенные за последние 10 лет исследования установили растущую резистентность к ним основных возбудителей, а также способность фторхинолонов оказывать довольно широкий спектр побочных действий.

Особое значение имеет профилактическая антибактериальная терапия, которая подразделяется на ежедневную длительную профилактику и посткоитальную профилактику. У пациентов, проходящих терапию антибиотиками, рецидив мочевиной инфекции уменьшается в восемь раз по сравнению с периодом времени до профилактической терапии³⁸. Продолжительность профилактической терапии может составлять 6–12 месяцев, при ее прекращении у 60% женщин рецидив может повториться в течение трех-четырех месяцев. В исследовании В. Kot (2019) по оценке резистентности *E. coli* к антибактериальным препаратам была продемонстрирована ее наименьшая резистентность к нитрофурантоину (< 1,5–13%) и фосфомицину (< 1,5%) и более

выраженная резистентность к амоксициллину клавуланату (48%), ципрофлоксацину (55,5%), триметоприму/сульфаметоксазолу (54%)³⁹.

Между европейскими и американскими руководствами существуют определенные отличия в очередности назначения антимикробных препаратов для антибиотикопрофилактики рецидивов ИМП. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов первое место отводится нитрофурантоину, второе место – фосфомицину, третье – триметоприму, далее – препаратам группы цефалоспоринов. Согласно рекомендациям Американской урологической ассоциации, первые два места занимают триметоприм и триметоприм/сульфаметоксазол, третье – нитрофурантоин, четвертое – цефалоспорины, пятое место – фосфомицина трометамол. В 2020 г. было опубликовано исследование нидерландских ученых по оценке эффективности нитрофуранов по сравнению с фосфомицином и триметопримом в лечении цистита с участием более 440 тыс. пациентов⁴⁰. Было показано, что эффективность нитрофурантоина превышает эффективность триметоприма и фосфомицина у пациентов с сохранной почечной функцией (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 60 мл/мин) и уступа-

ет в эффективности у пациентов со сниженной почечной функцией (СКФ < 60 мл/мин).

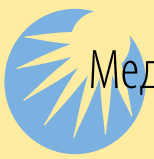
По мнению профессора Х. Черневскиса, особый интерес в связи с этим представляет препарат Фурамаг® с его уникальным составом, демонстрирующий более высокую эффективность и безопасность в лечении инфекций мочевых путей и профилактике их рецидивов. Следует отметить, что препарат Фурамаг®, синтезированный в 1979 г. группой специалистов под руководством Олега Акифьева, был награжден в 1985 г. серебряной медалью на Всесоюзной выставке достижений народного хозяйства. «Сегодня Фурамаг® является очень востребованным препаратом и широко применяется в нашей практике», – уточнил докладчик.

В обновленном руководстве EAU 2020 г. для длительной ежедневной профилактической терапии рецидивов ИМП рекомендованы следующие препараты: Фурамаг® 50–100 мг в день, нитрофурантоин 50–100 мг в день, фосфомицина трометамол 3 г каждые 10 дней, триметоприм 100 мг в день, цефаклор 250 мг в день, цефалексин 125–250 мг в день. В завершение выступления профессор Х. Черневскис констатировал, что для более эффективного лечения инфекций мочевыводящих путей перед началом терапии необходимо исключить возможные факторы риска ИМП, сделать выбор в пользу антибактериального препарата с высокой чувствительностью к нему возбудителей и отсутствием развития резистентности (группа нитрофуранов), соблюдая при этом рекомендации по лечению бессимптомной бактериурии.

³⁸ Albert X., Huertas I., Sanfelix J. et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. CD001209.

³⁹ Kot B. Antibiotic resistance among uropathogenic Escherichia coli // Pol. J. Microb. 2019. Vol. 68. № 4. P. 403–415.

⁴⁰ Doesschate T., van Haren E., Wijma R. et al. The effectiveness of nitrofurantoin, fosfomicin and trimethoprim for the treatment of cystitis in relation to renal function // J. Clin. Microbiol. Infect. 2020. Vol. 26. № 10. P. 1355–1360.



Нюансы лечения мочевых путей у беременных

Руководитель Центра оперативной урологии, онкоурологии и андрологии GMS Clinic, член Европейской ассоциации урологов, д.м.н. Константин Леонидович ЛОКШИН в своем выступлении сделал акцент на возможности терапии бессимптомной бактериурии и острого цистита у беременных женщин. По мнению докладчика, руководства к действию прежде всего являются обновленные рекомендации по урологическим инфекциям EAU 2021 г. и практические рекомендации по бессимптомной бактериурии IDSA 2019 г.

ИМП, наряду с мочекаменной болезнью, являются самыми частыми причинами абдоминальной боли у беременных, в то же время именно ИМП считаются одним из самых частых неакушерских показаний для экстренной госпитализации. Немаловажно, что частота бессимптомной бактериурии у беременных (2,5–11%) сопоставима с таковой у небеременных женщин (3–8%). Установлено, что при наличии любой ИМП у беременных в 1,3 раза повышается риск развития преэклампсии.

В России, как в США и Европе, в определенные сроки беременности (между 12-й и 16-й неделями) проводится скрининг беременных на ИМП и бессимптомную бактериурию с помощью общего анализа и посева средней порции мочи. При остром цистите у бе-

ременной пациентки общий анализ и посев средней порции мочи осуществляются в обязательном порядке.

Согласно последним рекомендациям IDSA (2019) и EAU (2021), диагноз бессимптомной бактериурии устанавливается на основании таких результатов бактериологического исследования, как 10^5 КОЕ/мл в двух пробах средней порции мочи, взятых с 24-часовым перерывом, или 10^2 КОЕ/мл при заборе мочи уретральным катетером.

БСБ у беременных коррелирует с риском развития симптоматической ИМП и пиелонефрита. Поэтому, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2021 г., при БСБ у беременных показана антибиотикотерапия. Основанием для этого служат приведенные в рекомендациях данные 12 РКИ, которые демонстрируют значительное снижение риска развития симптомов инфекции на фоне антимикробной терапии, а также снижение риска низкой массы тела плода и риска преждевременных родов. Между тем 10 из 12 представленных РКИ были проведены до 1988 г., а с тех пор лечебные алгоритмы изменились. В связи с этим актуально более современное исследование профессора В.М. Kazemier и соавт. (2015), в котором было показано, что при неосложненной беременности бессимптомная

бактериурия не ассоциирована с преждевременными родами, при этом риск преждевременных родов и/или пиелонефрита не имел отличий между группой плацебо и группой терапии нитрофурантоином⁴¹.

Сегодня уже не обсуждается вероятное использование при БСБ у беременных антибиотикотерапии в виде постоянного приема (до родов) или длительных курсов (8–14 дней). Для лечения БСБ при беременности предусматривается разовый прием антибиотика или короткие курсы антибиотикотерапии (2–7 дней).

По словам докладчика, клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (2021) показывают, что бессимптомную бактериурию у беременных нужно лечить теми же антибиотиками, что и острый неосложненный цистит у небеременных женщин детородного возраста, а именно: фосфомицина трометамолом, нитрофурантоином либо альтернативными цефалоспоридами третьего поколения. После антибиотикотерапии БСБ у беременных следует провести тест на излеченность с помощью общего анализа и посева средней порции мочи.

Обновленный в 2019 г. метаанализ 15 исследований с участием более 2000 беременных пациенток с бессимптомной бактериурией подтвердил выводы предыдущего исследования о том, что антибиотикотерапия может снизить риск острого пиелонефрита, риск преждевременных родов и низкой массы тела плода, но достоверность результатов исследования низкая⁴². «На сегодняшний день у нас, к сожалению, имеется не очень сильная доказательная база для того, чтобы лечить всех беременных по поводу бессимптомной бактериурии. Это свидетельствует о необходимости

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (2021) показывают, что бессимптомную бактериурию у беременных нужно лечить теми же антибиотиками, что и острый неосложненный цистит у небеременных женщин детородного возраста

⁴¹ Kazemier B.M., Konigstein F.N., Schneeberger C. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomized controlled trial // Lancet Infect. Dis. 2015. Vol. 15. № 11. P. 1324–1333.

⁴² Smaill F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 11. CD000490.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

проведения корректных, хорошо спланированных клинических исследований», – констатировал К.Л. Локшин.

Согласно обзору R.O. Platte (2019), в связи с высокой устойчивостью возбудителей (20–40%) к ампициллину и амоксициллину не рекомендуется эмпирически назначать антибиотикотерапию этими препаратами для лечения острого цистита у беременных. В качестве препарата первой линии терапии можно назначать нитрофурантоин макрокристаллический/моногидрат в дозе 100 мг два раза в день в течение 5–7 дней. Через одну-две недели после окончания терапии рекомендуется провести тест на излеченность: положительный посев мочи является основанием для проведения повторного курса антибиотикотерапии другим препаратом в течение 10–14 дней. Безусловно, для терапии острого цистита у беременных рационально использовать препараты с высокой чувствительностью, каковыми являются нитрофураны и фосфомицин. Но для фосфомицина не существует таких продленных курсов, как для нитрофуранов, между тем многие авторы в своих исследованиях показывают предпочтительность более длительной (7–10 дней) антибиотикотерапии цистита у беременных для снижения риска развития рецидива.

В последние годы публикуется все больше исследований в пользу применения нитрофурантоина для лечения острого цистита во втором и третьем триместрах беременности. По данным последних исследований, нитрофурантоин эффективен в отношении более 90% штаммов кишечной палочки, изолированных в моче, включая 89% БЛРС-продуцирующих штаммов⁴³.

Оптимальная антибиотикотерапия бессимптомной бактериурии у беременных должна включать разовый прием или короткие курсы разрешенного при беременности антибиотика, а для лечения острого цистита у беременных может быть целесообразным назначение более продолжительных курсов терапии, чем у небеременных женщин

Результаты исследования ДАРМИС-2018 показали, что самую высокую чувствительность внебольничные изоляты *E. coli*, выделенные у беременных, сохраняют к нитрофурантоину (100%) и фосфомицину (95,9%), в то время как их чувствительность к амоксициллину клавуланату снижается и составляет 67,7%¹³. По мнению докладчика, выбор невелик. Между тем результаты сравнительного исследования эффективности нитрофуранов и фосфомицина в лечении несложных инфекций нижних мочевых путей у женщин показали преимущество нитрофуранов⁴⁴. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что у женщин с НИМП пятидневный курс нитрофуранов превос-

ходит однократный прием фосфомицина по частоте клинического и микробиологического ответа на терапию.

Резюмируя сказанное, К.Л. Локшин отметил, что оптимальная антибиотикотерапия бессимптомной бактериурии у беременных должна включать разовый прием или короткие курсы разрешенного при беременности антибиотика, а для лечения острого цистита у беременных может быть целесообразным назначение более продолжительных курсов терапии, чем у небеременных женщин.

Согласно инструкции по медицинскому применению, в Российской Федерации применение препарата Фурамаг® при беременности противопоказано.

Заключение

Актуальные и спорные вопросы, затронутые в выступлениях докладчиков, вызвали большую заинтересованность участников образовательного клуба и активное обсуждение в формате дискуссии. Столь значительный интерес со стороны российских и зарубежных специалистов дает основание утверждать, что общеобразовательный клуб «Аспект» при поддержке компании «Олайнфарм» внес свой вклад в распространение

актуальной информации о современных аспектах фармакотерапии урологических заболеваний среди широкого круга практических врачей. При подведении итогов сопредседатели мероприятия профессор А.З. ВИНАРОВ и профессор Л.Г. СПИВАК выразили общее пожелание в дальнейшем осуществлять обмен практическим и научным опытом с помощью регулярного проведения образовательного клуба «Аспект» в урологии. 🌐

⁴³ AshaPai K.B., Rekha R., Sanjeev H. et al. Nitrofurantoin: an alternative therapy for uncomplicated cystitis in the era antimicrobial resistance // J. Clin. Diagn. Res. 2011. Vol. 5. P. 964–966.

⁴⁴ Hutner A., Kowalczyk A., Turjeman A. et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial // JAMA. 2018. Vol. 319. № 17. P. 1781–1789.