



Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин

Ребров Б.А.¹

Ребров Борис Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины факультета последипломного образования¹
✉ 91045, г. Луганск, квартал им. 50-летия Обороны Луганска, 1 А, Украина.
Тел.: +38 (099) 737 39 53.
E-mail: fpdo@mail.ru

Рецидивы инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (ИМП) в последние годы встречаются все чаще. С проблемой рецидивирующих ИМП сталкиваются врачи многих специальностей. Эффективность антибиотических препаратов ухудшается, нарастает антибиотикорезистентность. Настоящая обзорная статья посвящена профилактике ИМП и лечению больных с рецидивирующими ИМП. Рассмотрены факторы риска рецидивирующих ИМП у женщин при разделении на пре- и постменопаузальные группы. С учетом данных литературы и собственного опыта обсуждаются лечебные и профилактические мероприятия при указанных состояниях. Сегодня профилактические мероприятия при рецидивирующих ИМП затрагивают не только модификацию образа жизни, фитотерапию и повышение иммунной реактивности организма, но и вагинальную заместительную эстрогенную терапию у постменопаузальных женщин, иммунопрофилактику, нормализацию мочевого выделения, водный диурез, ацидификацию мочи, вагинальные аппликации лактобактерий, длительную низкодозовую и/или посткоитальную медикаментозную профилактику в различных комбинациях. Подчеркивается, что современные рекомендации по предупреждению рецидивирующих

ИМП в первую очередь ориентируются на мероприятия без использования антибиотиков. Однако обязательным условием для инициации режима профилактики является получение отрицательной уринокультуры после эрадикации патогена. Приводится перечень наиболее распространенных фитопрепаратов. Рассматривается вопрос об иммунопрофилактике и стимуляции специфического иммунного ответа, что считается новой стратегией в ведении больных с рецидивирующими ИМП. С точки зрения доказательной медицины характеризуются антибактериальные лекарственные средства. Личная гигиена и гигиена половой жизни – важное условие эффективной профилактики рецидивов ИМП и успешного лечения рецидивирующих ИМП.

Ключевые слова: рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, лечение, профилактика

Для цитирования: Ребров БА. Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):665–73. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-665-673.

Поступила 21.11.2016;
принята к публикации 30.11.2017

¹ Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки; 91045, г. Луганск, квартал им. 50-летия Обороны Луганска, 1 А, Украина

С начала XXI века все большее внимание врачей разных специальностей уделяется вопросу рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (ИМП). Если 20 лет назад рецидивы ИМП отмечались у 10% переболевших острой инфекцией [1], то сейчас – уже у 30% [2, 3]. И даже эта доля, скорее всего, занижена, так как около 50% больных с ИМП не обращаются к врачу [4]. С проблемой рецидивирующих ИМП сталкиваются врачи многих специальностей: урологи, нефрологи, гинекологи, терапевты, педиатры и др. [5]. Увеличение числа рецидивов ИМП и сложность ведения данной патологии связаны с нерациональным использованием антибиотиков и нарастающей невосприимчивостью (резистентностью) микробной флоры к ним [6], увеличением числа инструментальных вмешательств на мочевыводящих путях [7], расширением контингента женщин с девиантным сексуальным поведением [8, 9], частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями [2], самолечением и др. [10].

Эффективность антибиотических препаратов ухудшается, увеличивается антибиотикорезистентность [11]. В Европе резистентность *Escherichia coli* к цефалоспорином третьего поколения составляет в среднем 11,8%, к фторхинолонам – 22,3%. В США в период с 2007 по 2010 г. резистентность к фторхинолонам среди госпитализированных пациентов была 31,3% [12]. Наиболее эффективным антибиотиком против всех штаммов *E. coli* признан имипенем (100%), затем следуют эртапенем (99,98%) и нитрофурантоин (99,91%) [13]. В то же время эффективность некоторых наиболее распространенных препаратов снижается. Так, эффективность ампициллина составляет 96,42%, тетрациклина – 85,71%, амикацина – 71,42%, ципрофлоксацина – 67,85% и гентамицина – 58,71% [14].

Рецидивирующие ИМП обычно связаны с кишечной флорой. Наиболее частый возбудитель ИМП – уропатогенные штаммы *E. coli* (80–90%) [11, 15]. Патогенез рецидивирующих ИМП (М.Е. Terlizzi, 2017), возбудителем которых выступает *E. coli*, включает следующие фазы:

- а) колонизацию *E. coli* периуретральной и вагинальной областей;
- б) восхождение в просвет мочевого пузыря и рост клеток *E. coli* в моче в виде планктона;
- в) прилипание к поверхности и взаимодействие с системой защиты эпителия мочевого пузыря;

- г) формирование биопленки;
- д) инвазию и репликацию путем образования внутриклеточных бактериальных сообществ мочевого пузыря, где формируются покоящиеся внутриклеточные резервуары, находящиеся в уротелии;
- е) колонизацию почек и повреждение ткани хозяина с повышенным риском бактериемии / септицемии [4].

Важность вышеприведенных механизмов состоит в том, что рецидивирующие ИМП могут возникать не только (и не столько) вследствие повторного обсеменения из кишечника, а по причине постоянного «проживания» инфекции в мочевыводящих путях (периодически эта инфекция и вызывает рецидив заболевания). При рассмотрении основных звеньев патогенеза рецидивирующих ИМП, кроме микробного инфицирования, следует учитывать и две важнейшие составляющие – нарушение уродинамики и снижение иммунитета (как общего, так и местного).

Согласно определению Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU, 2016), к рецидивирующим ИМП относят рецидивы неосложненной и/или осложненной ИМП с частотой эпизодов не менее трех раз в год или двух раз за последние шесть месяцев. При беременности даже эпизоды бессимптомной бактериурии квалифицируют как ИМП и, соответственно, учитывают как рецидивы [16].

Важность проблемы рецидивирующих ИМП подчеркивается и тем, что новая европейская концепция классификации урологических инфекций начиная с 2012 г. предусматривает указание на степень риска именно подобного рода инфекций по системе ORENUC [3, 17, 18].

Основные факторы риска рецидивирующих ИМП, отмеченные EAU (2012–2016) [3, 16–18] и другими источниками [15, 19], показаны в таблице. Эти факторы риска подлежат рассмотрению врачом совместно с больной с целью их коррекции. Следует заметить, что в группу пременопаузальных факторов (см. табл.) не вошли такие серьезные факторы риска, как инструментальные исследования, операции и манипуляции на мочевыводящих путях. Именно инструментальные вмешательства (включая инстилляции) приводят к обсеменению мочевыводящих путей резистентной грамотрицательной флорой, в том числе *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* [7], плохо поддающейся эрадикации и часто приводящей к рецидивам. В последние годы



в европейских руководствах как фактор риска рецидивирующих ИМП у пременопаузальных женщин фигурирует секреторный статус антигена группы крови. Будучи наследственной особенностью уротелия мочевыводящих путей [1, 3, 18], этот фактор является неустрашимым и практического значения не имеет.

Наиболее значимыми составляющими ведения больных с рецидивирующими ИМП следует признать эффективное лечение острой инфекции мочеполовых путей с эрадикацией патогена и, в последующем, инициацию режима профилактики.

Перед инициацией режима профилактики необходимо полное урологическое и визуализирующее дообследование (урография, цистоскопия, компьютерная томография и т.п.), включая консультации специалистов (гинеколог, эндокринолог, нефролог и др.) при необходимости.

Профилактическая терапия, направленная на предупреждение рецидивов, предполагает следующие мероприятия (EAU, 2016, с дополнениями):

- 1) модификация образа жизни;
- 2) фитотерапия;
- 3) вагинальная заместительная эстрогенная терапия у постменопаузальных женщин;
- 4) иммунопрофилактика;
- 5) нормализация мочевыделения;
- 6) водный диурез;
- 7) ацидификация мочи;
- 8) вагинальные аппликации лактобактерий;
- 9) повышение иммунной реактивности организма;
- 10) длительная низкодозовая профилактика;
- 11) посткоитальная профилактика;
- 12) комбинированная профилактика.

Подчеркнем: современные рекомендации по предупреждению рецидивирующих ИМП в первую очередь ориентируются на мероприятия без использования антибиотиков [3, 4].

Важным условием эффективной профилактики рецидивов ИМП является получение отрицательной уринокультуры через 1–2 недели после эрадикации патогена. Еще одно необходимое условие для успешной профилактики и лечения рецидивирующих заболеваний мочеполового тракта – личная гигиена и гигиена половой жизни.

Фитотерапия широко используется для профилактики и лечения ИМП. Перечень фитопрепаратов, обладающих уроантисептическими и мочегонными свойствами, достаточно внушительный. Среди них наиболее широкое

Факторы риска рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у женщин

Пременопаузальные	Постменопаузальные
Сексуальное поведение	ИМП перед менопаузой
Промискуитет	Недержание мочи
Новый сексуальный партнер, более трех сексуальных контактов в неделю	Атрофический вагинит вследствие дефицита эстрогенов
Использование спермицидов	Цистоцеле
ИМП у матери	Повторная катетеризация
ИМП в течение беременности	Увеличение объема остаточной мочи

ИМП – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей

распространение получили алтей, брусника, бузина черная, василек полевой, девясил, зверобой, земляника, клюква, крапива, кубышка желтая, кукурузные рыльца, листья березы, можжевельник, хвощ полевой, ромашка, рябина, спорыш, толокнянка, тополь черный, тысячелистник и др. Важность фитотерапии при ведении больных рецидивирующими ИМП подчеркивается и европейскими руководствами. Эффективность фитопрепаратов доказана рядом контролируемых исследований. В частности, доказательной базой обладает использование клюквенного сока в дозе 36 мг/сут и толокнянки [18, 20]. Имеются данные о 24 исследованиях эффективности клюквы с совокупным числом участников 4 473 [21]. Дизайн этих исследований весьма разнообразен: проведены и плацебоконтролируемые испытания, и комбинированные с использованием антибиотиков; изучались разные формы препарата – сок, таблетки, капсулы. Полученные результаты показывают эффективность клюквенного сока при профилактике рецидивирующих ИМП, сопоставимую с антибиотиками. Однако большинство достоверных данных получено именно по клюквенному соку, тогда как выводы об эффективности таблеток и капсул – неубедительны [21]. Установлено, что клюква содержит полимерные фенолы, катехины и проантоцианидины, более известные у нас как танины, а также маннозу. Танины достоверно уменьшают адгезию *E. coli* к клеткам уротелия. Разные исследователи называют в качестве апробированной эффективной суточной дозы клюквы 36–72 мг [2, 19]. Однако следует учесть, что 72 мг – количество не ягод (концентрата, сока и т.п.), а таниноподобного вещества “particularly rich in A-type linkages”, выделенного из клюквы,

следовательно, суточное количество ягод должно быть больше [22]. Отметим: положительные результаты применения клюквы не всегда подтверждаются, и препараты, ее содержащие, пока еще остаются на уровне биологически активных добавок (БАД) [3]. При проведении противорецидивной терапии следует помнить о том, что ряд фитопрепаратов по типу/категории относятся к лекарственным препаратам (Канефрон, Фитолизин, Цистон и др.), а многие, в том числе содержащие клюкву, – к БАДам. Принимая решение об использовании БАДов, необходимо обращать внимание на содержание в них клюквы. Так, в наиболее распространенных «клюквосодержащих» БАДах этот показатель колеблется от 40 до 80 мг (Нованефрон, Клюква, Cranberry и т.п.). В то же время в БАДах типа Cranberry Concentrate содержится 100 мг концентрата клюквы и 440 мг порошка клюквы. Как известно, танины находятся не только в клюкве, но и в других растениях, традиционно относимым к уроантисептикам, например, в зеленом чае [4].

Использование эстрогенов – необходимый раздел лечения рецидивирующих ИМП, особенно у постменопаузальных женщин. Вагинальный эпителий и его кислое микроокружение обеспечивают ингибирование бактериального роста кишечных микроорганизмов. Эстроген считается важным модулятором роста и дифференцировки клеток уротелия. Низкие уровни эстрадиола после менопаузы способствуют развитию рецидивирующих ИМП. Повышение целостности уротелия уменьшает образование пассивных внутриклеточных резервуаров *E. coli* в качестве источника рецидивирующих инфекций [23]. Важно помнить, что для снижения риска ИМП эффективно применение только влагалищного, но не перорального эстрогена [3].

Иммунопрофилактика и стимуляция специфического иммунного ответа – новая стратегия в ведении больных с ИМП [3]. Однако существует опасение, что использование вакцин может в первую очередь изменить популяции различных штаммов *E. coli* в кишечнике и лишь во вторую очередь повлиять на *E. coli* в просвете мочевого пузыря. Кроме того, использование вакцины более эффективно для лечения инфекций верхних, а не нижних мочевых путей [24]. В настоящее время существует ряд иммунотерапевтических продуктов, таких как Uro-Vaxom (в России зарегистрирован под названием «Уро-Ваксом»), Urostim, Urvakol и др. Однако убедительная доказательная база существует только по препарату OM-89 (Uro-Vaxom). Его применение

способствует уменьшению числа рецидивов вдвое и рекомендуется EAU с 2013 г. [18]. Препарат содержит лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *E. coli*, обеспечивает иммуноактивную профилактику за счет активизации собственных защитных сил организма и показал существенное уменьшение рецидивов ИМП. Для профилактики рецидивов ИМП Uro-Vaxom применяют по 1 капсуле утром, натощак, в течение 1–3 месяцев.

В 2017 г. EAU рекомендовала к использованию вагинальную вакцину Urovac (вагинальные суппозитории), доказавшую свою эффективность в контролируемых исследованиях. Первичная иммунизация с последующей ревакцинацией снижает частоту рецидивов ИМП. В России зарегистрирована вакцина СолкоУровак (Solco Urovac), состоящая из 10 штаммов инактивированных уропатогенных бактерий. Шесть серотипов *E. coli* и штаммы *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis* составляют вакцину, которую вводят в виде вагинального суппозитория [25]. Тем не менее не все врачи разделяют оптимизм EAU в отношении вагинальных вакцин. Так, М.А. Веергоот и соавт. (2013) показали, что вагинальная вакцина (Urovac) способствовала лишь незначительному сокращению рецидивирующих ИМП и вызвала вагинальное раздражение у 28% пациенток [26]. Сегодня в аптечной сети можно приобрести вакцину Solco Urovac только для парентерального введения (внутримышечно) – с тем же набором штаммов, однако ее эффективность пока не достаточно изучена [3]. При назначении вакцин следует учитывать, что они эффективны только в случае периодически повторяющихся иммунизаций [2].

Нарушения выделения (пассажа) мочи на любом уровне относят к функциональным нарушениям, создающим условия для рецидивирующих ИМП. В этой связи нормализация пассажа мочи признана необходимой составляющей лечения обострений и профилактики ИМП. Следует подчеркнуть, что патогенная микрофлора, в том числе *E. coli*, при колонизации мочеточников приводит к нарушению тока мочи. Следовательно, при рецидивирующих ИМП нарушения пассажа мочи обязательно будут у всех пациентов [27]. В ряде случаев тщательное исследование мочевыводящих путей позволяет установить анатомические изменения (врожденные или приобретенные), которые нужно стремиться устранить [2]. При наличии функциональных нарушений следует исходить из положения о том, что основными



являются рефлюксы, для устранения которых достаточно использования спазмолитиков мотропного ряда (дротаверин и т.п.) или специальных уроспазмолитиков (например, Ависан и т.п.). При доказанном везикоуретральном рефлюксе и в отсутствие органической обструкции мочевыводящей системы показано назначение специальных спазмолитиков детрузора мочевого пузыря (оксибутинин, толтеродин, солифенацин и т.п.) [19].

Водный диурез и/или функциональная пассивная гимнастика почек в той или иной степени всегда используются при ведении больных с рецидивирующими ИМП [28]. Подчеркнем, что большой ток мочи и улучшение уродинамики приводят к смыванию патогенной флоры, колонизирующей почки и мочеточники, и устраняют последствия колонизации мочеточников и паренхимы почек, нарушая нормальный поток мочи [27]. Полиурия способствует включению в деятельность большего количества нефронов. При этом происходит усиление диуреза, почечного кровотока и повышается концентрация антибиотиков в почечной ткани. Для усиления диуреза обычно используются петлевые диуретики в малых дозах 1–2 раза в неделю. При использовании фитопрепаратов с мочегонными свойствами назначение диуретиков нецелесообразно.

Ацидификация мочи/смена pH в интерстиции почек создает неблагоприятные условия для развития микроорганизмов. При рецидивирующих ИМП целесообразно вначале назначение продуктов, преимущественно подкисляющих мочу (хлеб, мучные изделия, мясо, яйца), клюквенного и брусничного морса. При этом добиваются снижения pH < 6 в течение 2 недель. Подкислению мочи также способствуют цианокобаламин (витамин B₁₂), фолиевая кислота, аскорбиновая кислота, метионин. Ацидификацию рекомендуют сроком до двух недель. Затем на 2 недели назначают подщелачивающую диету (овощи, фрукты, молоко), прием внутрь щелочных минеральных вод (гидрокарбонатно-натриевых). Для подщелачивания мочи употребляют яблоки, груши, малину и комплексные официальные фитопрепараты (например, Канефрон). Возможно использование цитратных смесей (Блемарен и т.п.) [28].

В практике американских врачей-урологов и, в последние годы, российских широкое распространение получило стентирование мочеточников [19]. При принятии решения о его проведении необходимо помнить о том, что стентирование

мочеточников – временное мероприятие, которое назначается по жестким показаниям и требует обязательного медикаментозного сопровождения.

У женщин с рецидивирующими ИМП часто обнаруживаются изменения вагинального и/или периуретрального микробиоценоза. Ранее пробиотики широко использовались в качестве альтернативных подходов к уменьшению рецидивов ИМП [29]. *Lactobacillus* обладают таким важным свойством, как способность очищать потенциальные резервуары уропатогенной *E. coli*. Механизмы действия *Lactobacillus* неясны и включают образование пероксида водорода и подкисление среды, образование поверхностно-активных веществ и антиадгезивных молекул, стимуляцию местного иммунитета и др. Результаты, полученные в контролируемых исследованиях, противоречивы. В любом случае при клинических проявлениях вагинита/уретрита при рецидивирующих ИМП пробиотики следует использовать, применяя только местные (вагинальные) препараты. Назначение пероральных пробиотиков при рецидивирующих ИМП дает худший результат [2, 3].

Снижение иммунного ответа организма и другие факторы риска рецидивирующих ИМП часто приводят к развитию грибковых вагинитов, которые, в свою очередь, способствуют пролонгации вялотекущей бактериальной инфекции. Большое число публикаций посвящено изучению эффективности вагинальных аппликаций лактобактерий. Бактерии рода *Lactobacillus* способны размножаться в урогенитальном тракте и вытеснять патогенные микроорганизмы. Однако доказательная база данного метода лечения достаточно слабая. Более эффективны внутривлагалищные пробиотики, содержащие *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14. Пероральные пробиотики и в этом случае неэффективны [3].

Повышение иммунной реактивности организма рассматривается в отечественной и зарубежной литературе, но не имеет доказательной базы [28]. Этот метод часто используется практикующими врачами и имеет патофизиологическое обоснование. В целях повышения реактивности организма рекомендуются поливитаминные и минеральные сбалансированные комплексы (например, Дуовит, Олиговит, Мультитабс и др.), а также адаптогены/стимуляторы фагоцитоза (настойка женьшеня, китайского лимонника, экстракт левзеи, экстракт элеутерококка и др.) курсами по 2 недели. Возможно использование диоксометилтетрагидропиримидина перорально и вагинально [2, 4].



В настоящее время продолжают исследования по изучению других видов профилактики рецидивирующих ИМП. В частности, показана хорошая эффективность D-маннозы в суточной дозе 2 г при наличии мультирезистентных штаммов *E. coli* [4]. Но механизмы действия препарата, кроме диуретического (метаболит маннозы – маннитол – осмодиуретик), неясны, и число исследований ограничено. В связи с этим EAU пока не видит возможности практического применения препарата [3].

Интересно отметить, что, как установлено в исследованиях у детей и пременопаузальных женщин, дефицит витамина D коррелирует с более высокой частотой и тяжестью ИМП. Это свидетельствует о многообещающей роли витамина D (vit. D₃) в качестве потенциального дополнения к профилактике ИМП [30].

Ряд исследований показал эффективность для профилактики рецидивирующей ИМП эндоскопических инстилляций гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата [31], гепарина в сочетании с местным анестетиком [2] и др. Вместе с тем большая частота инструментальных вмешательств в области нижних мочевыводящих путей часто «сводит на нет» пользу от улучшения состояния уретеля. Именно поэтому сегодня не существует общепринятой рекомендации по данному методу лечения [3, 18].

Если мероприятия по модификации образа жизни и виды лечения без использования антибиотиков оказываются не эффективными, то только в этих случаях следует рассмотреть антибиотикопрофилактику. Это правило основывается на намерении предотвратить нежелательные явления и побочные эффекты, которые может вызвать длительное и часто бессистемное использование антибиотиков [32].

Перечислим непрерывные режимы антибактериальной профилактики для женщин с рецидивирующими ИМП (EAU, 2013–2016) [3, 16, 18]:

- триметоприм/сульфаметоксазол 40/200 мг × 1 раз/сут;
- триметоприм/сульфаметоксазол 40/200 мг × 3 раза/нед;
- нитрофурантоин 50–100 мг × 1 раз/сут;
- цефаклор 250 мг × 1 раз/сут;
- цефалексин 125 мг × 1 раз/сут;
- норфлоксацин 200 мг × 1 раз/сут;
- ципрофлоксацин 125 мг 1 раз/сут;
- фосфомицин 3 г 1 раз/10 сут.

Ниже приведены посткоитальные режимы антибактериальной профилактики для женщин с рецидивирующими ИМП (EAU 2013–2016) [3, 16, 18]:

- триметоприм/сульфаметоксазол 40/200 мг;
- триметоприм/сульфаметоксазол 80/400 мг;
- нитрофурантоин 50–100 мг;
- цефалексин 250 мг;
- норфлоксацин 200 мг;
- ципрофлоксацин 125 мг;
- офлоксацин 100 мг.

Говоря о предлагаемых режимах профилактики, отметим: не все указанные в них препараты реально применимы в нашем регионе. Так, уже более 10 лет американские, а затем и европейские руководства констатируют, что в Восточной Европе, Израиле и Бангладеш резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу составляет от 30 до 50% [6, 16, 33] и, следовательно, использование данного препарата малоэффективно. EAU также указывает на высокую резистентность флоры к монофторхинолонам, в частности, к норфлоксацину и офлоксацину. Большинство простых монофторхинолонов (за исключением ципрофлоксацина) с 2012 г. EAU признает неэффективными при лечении цистита и не рекомендует к применению [3, 17]. Внесение указанных препаратов в сводные таблицы связано с проведением доказательных исследований именно в режиме профилактики в период с 1990 по 2000 г., а повторных современных исследований, подтверждающих их неэффективность, не проводилось. Эти же подходы с высокой степенью вероятности применимы и для России. Доказательных клинических исследований в нашем регионе не проводилось, однако клинические наблюдения свидетельствуют о низкой эффективности указанных препаратов. Ретроспективный анализ, проводившийся по данным европейских публикаций, показал, что наиболее часто для эмпирической терапии используется ципрофлоксацин (76%) [34]. Однако резистентность *E. coli* к ципрофлоксацину достаточно высока – 32,15% [14]. Продолжительность низкодозового лечения составляет 3–6 месяцев. Препараты назначаются, как правило, на ночь. Посткоитальное лечение у женщин рекомендуется проводить при четкой связи рецидива ИМП длительностью до 5 лет с половым актом [3, 19]. Растущая резистентность микробной флоры заставляет врачей не только искать новые антибактериальные препараты, но и вспоминать ранее использовавшиеся. Так, в последнее время вырос интерес к препарату гексаметилентетрамину, использовавшемуся при рецидивирующих ИМП более 100 лет [35]. При этом необходимо помнить о том, что препарат успешно работает только в кислой среде.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Разумеется, изолированное медикаментозное лечение не дает стойкого эффекта без модификации образа жизни, включающей личную гигиену и гигиену половой жизни.

В заключение отметим: ведение больных с рецидивирующими ИМП – сложный

и многосторонний процесс, требующий настойчивости и внимания врача, с одной стороны, и высокой степени приверженности к лечению больной, с другой стороны. Только в этом случае последовательное, поэтапное и комбинированное лечение даст положительные результаты. ©

Литература

1. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol.* 2001;40(5):576–88.
2. Зайцев АВ, Касян ГР, Спивак ЛГ. Цистит. *Урология.* 2016;(3 Прилож):18–27.
3. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on urological infections [Internet]. European Association of Urology; 2015 [cited 2017 Nov 23]. 86 p. Доступно на: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.
4. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol.* 2017;8:1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566.
5. Дядык АИ, Колесник НА. Инфекции почек и мочевыводящих путей. Донецьк: Регіон; 2003. 400 с.
6. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician.* 2006;74(6):985–90.
7. Cai T, Verze P, Brugnoli A, Tiscione D, Luciani LG, Eccher C, Lanzafame P, Malossini G, Wagenlehner FM, Mirone V, Bjerklund Johansen TE, Pickard R, Bartoletti R. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: an important step in antimicrobial stewardship. *Eur Urol.* 2016;69(2):276–83. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.010.
8. Пасечников СП. Цистит: етіопатогенез, класифікація, клінічна картина, діагностика, лікування. *Український медичний часопис.* 2016;(4):34–6.
9. Bjerklund Johansen TE, Bonkat G, Cai T, Tandrogu Z, Wagenlehner F, Grabe M. Grey zones in the field of urinary tract infections. *Eur Urol Focus.* 2016;2(4):460–2. doi: 10.1016/j.euf.2016.03.012.
10. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, Naber KG, Palou J, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections [Internet]. European Association of Urology; 2009 [cited 2017 Nov 23]. 110 p. Доступно на: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2009.pdf>.
11. Korth J, Kukalla J, Rath PM, Dolff S, Krull M, Guberina H, Bienholz A, Wilde B, Becker S, Ross B, Anastasiou OE, Kribben A, Witzke O. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):164. doi: 10.1186/s12882-017-0580-z.
12. Bartoletti R, Cai T, Wagenlehner FM, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Treatment of urinary tract infections and antibiotic stewardship. *European Urology Supplements.* 2016;15(4):81–7. doi: 10.1016/j.eursup.2016.04.003.
13. İdil N, Candan ED, Yousefi Rad A, Aksöz N. High trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in ciprofloxacin-resistant Escherichia coli strains isolated from urinary tract infection. *Minerva Biotec.* 2016;28(3):159–63.
14. Habibi A, Khameneie MK. Antibiotic resistance properties of uropathogenic Escherichia coli isolated from pregnant women with history of recurrent urinary tract infections. *Trop J Pharm Res.* 2016;15(8):1745–50. doi: 10.4314/tjpr.v15i8.21.
15. Перепанова ТС, Козлов РС, Руднов ВА, Синякова ЛА, Винаров АЗ, Дутов ВВ, Зайцев АВ, Павлов АЮ, Авдошин ВП. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М.; 2014.
16. Pickard R, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Bonkat G, Bruyère F, Çek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B, Cai T, Köves B, Pilatz A, Pradere B, Veeratterapillay R. Guidelines on urological infections [Internet]. European Association of Urology; 2016 [cited 2017 Nov 23]. 16 p. Доступно на: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2016-1.pdf>.
17. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections [Internet]. European Association of Urology; 2012 [cited 2017 Nov 23]. 110 p. Доступно на: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-infections-2012.pdf>.
18. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections [Internet]. European Association of Urology; 2013 [cited 2017 Nov 23]. 106 p. Доступно на: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf.
19. Гаджиева ЗК, Казилев ЮБ. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2016;(3 Прилож):65–76.
20. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
21. Freire Gde C. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Sao Paulo Med J.* 2013;131(5):363. doi: 10.1590/1516-3180.20131315T1.
22. Singh I, Gautam LK, Kaur IR. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic E. coli: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(9):1379–86. doi: 10.1007/s11255-016-1342-8.
23. Lüthje P, Brauner A. Novel strategies in the prevention and treatment of urinary tract infections. *Pathogens.* 2016;5(1). pii: E13. doi: 10.3390/pathogens5010013.
24. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med.* 2016;22(11):946–57. doi: 10.1016/j.molmed.2016.09.003.
25. Carraro-Eduardo JC, Gava IA. Use of vaccines for prophylaxis of urinary tract infections. *J Bras Nefrol.* 2012;34(2):178–83. doi: 10.1590/S0101-28002012000200011.
26. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981–9. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.142.
27. Nagamatsu K, Hannan TJ, Guest RL, Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Binkley J, Dodson K, Raivio TL, Hultgren SJ. Dysregulation of Escherichia coli α -hemolysin expression alters the course of acute and persistent urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(8):E871–80. doi: 10.1073/pnas.1500374112.



28. Ребров БА. Инфекции мочевой системы. В: Ребров БА, ред. Патология внутренних органов и беременность: учебное пособие. Донецк: Видавник Заславський А.Ю.; 2010. с. 264–95.
29. Zacchè MM, Giarenis I. Therapies in early development for the treatment of urinary tract inflammation. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(5):531–40. doi: 10.1517/13543784.2016.1161024.
30. Övünç Hacıhamdioğlu D, Altun D, Hacıhamdioğlu B, Çekmez F, Aydemir G, Kul M, Müftüoğlu T, Süleymanoğlu S, Karademir F. The association between serum 25-hydroxy vitamin d level and urine cathelicidin in children with a urinary tract infection. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(3):325–9. doi: 10.4274/jcrpe.2563.
31. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans – a review. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(1):9–18. doi: 10.1002/nau.22256.
32. Vahlensieck W, Perepanova T, Bjerklund Johansen TE, Tenke P, Naber KG, Wagenlehner FME. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *European Urology Supplements*. 2016;15(4):95–101. doi: 10.1016/j.eursup.2016.04.007.
33. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643–54. doi: 10.1086/427507.
34. Parish A, Holliday K. Long-term care acquired urinary tract infections' antibiotic resistance patterns and empiric therapy: a pilot study. *Geriatr Nurs*. 2012;33(6):473–8. doi: 10.1016/j.gerinurse.2012.05.003.
35. Matulay JT, Mlynarczyk CM, Cooper KL. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2016;11(1):53–60. doi: 10.1007/s11884-016-0351-x.

References

1. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU)*. *Eur Urol*. 2001;40(5):576–88.
2. Zaitsev AV, Kasyan GR, Spivak LG. Cystitis. *Urologiia*. 2016;(3 Suppl):18–27. Russian.
3. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on urological infections [Internet]. *European Association of Urology*; 2015 [cited 2017 Nov 23]. 86 p. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.
4. Terlizzi ME, Griboaldo G, Maffei ME. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol*. 2017;8:1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566.
5. Dyadyk AI, Kolesnik NA. Renal and urinary tract infections. Donetsk: Region; 2003. 400 p. Russian.
6. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician*. 2006;74(6):985–90.
7. Cai T, Verze P, Bruignonli A, Tiscione D, Luciani LG, Eccher C, Lanzafame P, Malossini G, Wagenlehner FM, Mirone V, Bjerklund Johansen TE, Pickard R, Bartoletti R. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: an important step in antimicrobial stewardship. *Eur Urol*. 2016;69(2):276–83. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.010.
8. Pasechnikov SP. Cystitis: etiopathogenesis, classification, clinical features, diagnosis, treatment. *Ukrainian Medical Journal*. 2016;(4):34–6. Ukrainian.
9. Bjerklund Johansen TE, Bonkat G, Cai T, Tandogdu Z, Wagenlehner F, Grabe M. Grey zones in the field of urinary tract infections. *Eur Urol Focus*. 2016;2(4):460–2. doi: 10.1016/j.euf.2016.03.012.
10. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, Naber KG, Palou J, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections [Internet]. *European Association of Urology*; 2009 [cited 2017 Nov 23]. 110 p. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2009.pdf>.
11. Korth J, Kukalla J, Rath PM, Dolf S, Krull M, Guberina H, Bienholz A, Wilde B, Becker S, Ross B, Anastasiou OE, Kribben A, Witzke O. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):164. doi: 10.1186/s12882-017-0580-z.
12. Bartoletti R, Cai T, Wagenlehner FM, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Treatment of urinary tract infections and antibiotic stewardship. *European Urology Supplements*. 2016;15(4):81–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eursup.2016.04.003>.
13. İdil N, Candan ED, Yousefi Rad A, Aksöz N. High trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in ciprofloxacin-resistant Escherichia coli strains isolated from urinary tract infection. *Minerva Biotec*. 2016;28(3):159–63.
14. Habibi A, Khameneie MK. Antibiotic resistance properties of uropathogenic Escherichia coli isolated from pregnant women with history of recurrent urinary tract infections. *Trop J Pharm Res*. 2016;15(8):1745–50. doi: 10.4314/tjpr.v15i8.21.
15. Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA, Vinarov AZ, Dutov VV, Zaytsev AV, Pavlov AY, Avdoshin VP. Antimicrobial therapy and prevention of infections of kidneys, urinary tracts and male genital organs. *Russian clinical guidelines*. Moscow; 2014. Russian.
16. Pickard R, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Bonkat G, Bruyère F, Çek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B, Cai T, Köves B, Pilatz A, Pradere B, Veeratterapillay R. Guidelines on urological infections [Internet]. *European Association of Urology*; 2016 [cited 2017 Nov 23]. 16 p. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2016-1.pdf>.
17. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections [Internet]. *European Association of Urology*; 2012 [cited 2017 Nov 23]. 110 p. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-infections-2012.pdf>.
18. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections [Internet]. *European Association of Urology*; 2013 [cited 2017 Nov 23]. 106 p. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf.
19. Gadzhieva ZK, Kazilov YuB. The features in preventing recurrent lower urinary tract infection. *Urologiia*. 2016;(3 Suppl):65–76. Russian.
20. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
21. Freire Gde C. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(5):363. doi: 10.1590/1516-3180.20131315T1.
22. Singh I, Gautam LK, Kaur IR. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic E. coli: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(9):1379–86. doi: 10.1007/s11255-016-1342-8.
23. Lüthje P, Brauner A. Novel strategies in the prevention and treatment of urinary tract infections. *Pathogens*. 2016;5(1). pii: E13. doi: 10.3390/pathogens5010013.
24. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends*



- Mol Med. 2016;22(11):946–57. doi: 10.1016/j.molmed.2016.09.003.
25. Carraro-Eduardo JC, Gava IA. Use of vaccines for prophylaxis of urinary tract infections. *J Bras Nefrol.* 2012;34(2):178–83. doi: 10.1590/S0101-28002012000200011.
26. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981–9. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.142.
27. Nagamatsu K, Hannan TJ, Guest RL, Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Binkley J, Dodson K, Raivio TL, Hultgren SJ. Dysregulation of *Escherichia coli* α -hemolysin expression alters the course of acute and persistent urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(8):E871–80. doi: 10.1073/pnas.1500374112.
28. Rebrov BA. Urinary tract infections. In: Rebrov BA, editor. *Visceral pathology and pregnancy.* Donetsk: Vidavnik Zaslavskiy AYU; 2010. p. 264–95.
29. Zacchè MM, Giarenis I. Therapies in early development for the treatment of urinary tract inflammation. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(5):531–40. doi: 10.1517/13543784.2016.1161024.
30. Övünç Hacıhamdioğlu D, Altun D, Hacıhamdioğlu B, Çekmez F, Aydemir G, Kul M, Müftüoğlu T, Süleymanoğlu S, Karademir F. The association between serum 25-hydroxy vitamin d level and urine cathelicidin in children with a urinary tract infection. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(3):325–9. doi: 10.4274/jcrpe.2563.
31. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans – a review. *Neurourol Urodyn.* 2013;32(1):9–18. doi: 10.1002/nau.22256.
32. Vahlensieck W, Perepanova T, Bjerklund Johansen TE, Tenke P, Naber KG, Wagenlehner FME. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *European Urology Supplements.* 2016;15(4):95–101. doi: 10.1016/j.eursup.2016.04.007.
33. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):643–54. doi: 10.1086/427507.
34. Parish A, Holliday K. Long-term care acquired urinary tract infections' antibiotic resistance patterns and empiric therapy: a pilot study. *Geriatr Nurs.* 2012;33(6):473–8. doi: 10.1016/j.gerinurse.2012.05.003.
35. Matulay JT, Mlynarczyk CM, Cooper KL. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2016;11(1):53–60. doi: 10.1007/s11884-016-0351-x.

Modern approaches to the management of recurrent urinary tract infections in women

Rebrov B.A.¹

In the recent years, relapses of infectious and inflammatory diseases of the urinary tract (UTI) have become more common. Doctors in many specialties face the problem of recurrent UTIs. The effectiveness of antibiotics is worsening, while antibiotic resistance is increasing. This review article deals with prevention and treatment of patients with recurrent UTIs. Risk factors for recurrent UTIs are reviewed separately for women in their pre- and post-menopausal age. Based on the literature and our own experience, we discuss therapeutic and preventive measures for these disorders. Today, preventive measures for recurrent UTIs involve not only lifestyle modification, herbal treatments and improvement of immune response, but also vaginal estrogen replacement therapy in post-menopausal women, immune prophylaxis, normalization of urinary output, water-induced diuresis, urine acidification, vaginal application of the lactobacilli, long-term low-dose and/or postcoital drug prophylaxis in various combinations. It is emphasized, that current guidelines on the prevention of recurrent UTIs are primarily focused on non-antibiotic measures. However, the necessary

prerequisite or initiation of any prevention regimen is a negative urine culture after the eradication of the pathogen. A list of the most common herbal preparations is included into the review. Immunoactive prophylaxis and stimulation of an individual immune response is considered to be a new strategy in the management of patients with recurrent UTIs. Characteristics of antibacterials are given from the evidence-based perspective. Individual and sexual hygiene are both important conditions for the successful prevention of UTI relapses and successful treatment of recurrent UTIs.

Key words: recurrent urinary tract infections, treatment, prophylaxis

For citation: Rebrov BA. Modern approaches to the management of recurrent urinary tract infections in women. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(8):665–73. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-665-673.

Received 21 November 2016;
accepted 30 November 2017

Rebrov Boris A. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Internal Medicine, Postgraduate Faculty¹
✉ 1 A 50-let Oborony Luganska kvartal, Lugansk, 91045, Ukraine. Tel.: +38 (099) 737 39 53.
E-mail: fpdo@mail.ru

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹Lugansk State Medical University St. Luke; 1 A 50-let Oborony Luganska kvartal, Lugansk, 91045, Ukraine