

Подходы к профилактике рецидивов инфекций мочевыводящих путей у небеременных женщин

Профессор С.И. Гамидов, к.м.н. Т.В. Шатылко, Н.Г. Гасанов

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Большинство женщин переносят хотя бы один эпизод инфекции мочевыводящих путей (ИМП) за свою жизнь, примерно у 25% отмечаются рецидивирующие ИМП (РИМП) в течение 6 мес., менее чем у 40% — в течение 1 года. РИМП у женщин могут быть связаны с анатомическими нарушениями, гормональным дисбалансом и особенностями половой жизни. Они существенно нарушают качество жизни пациенток и чреваты переходом в жизнеугрожающие и потенциально инвалидизирующие инфекционно-воспалительные заболевания верхних мочевыводящих путей. Профилактика этого состояния может быть осуществлена применением различных биологически активных добавок, фитотерапевтических средств, гормонов; длительное применение антимикробных препаратов в низких дозах также традиционно рассматривается как метод профилактики рецидивов ИМП. Наиболее популярными из средств, не относящихся к лекарственным, являются D-манноза и экстракт клюквы. В данной статье представлено краткое описание методов профилактики РИМП и проведено их сравнение. Для длительной профилактики РИМП наиболее рационально применять препараты D-маннозы, фосфомицина и нитрофурантоина. Биологически активные добавки на основе D-маннозы представляются оптимальными для первой линии профилактики РИМП у большинства женщин с учетом минимальной частоты нежелательных явлений и наиболее физиологического механизма действия этого вещества. При неэффективности этого подхода целесообразно добавлять в схему профилактики РИМП фосфомицин по 3 г ежемесячно.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, рецидив, профилактика, цистит, фосфомицин, D-манноза, Экофомурал, Экоцистин.

Для цитирования: Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Подходы к профилактике рецидивов инфекций мочевыводящих путей у небеременных женщин. РМЖ. 2019;4:72–75.

ABSTRACT

Preventive measures for the urinary tract infections recurrence in non-pregnant women

S.I. Gamidov, T.V. Shatylko, N.G. Gasanov

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow

The majority of women suffer at least one episode of urinary tract infection (UTI) throughout life, about 25% suffer recurrent UTI within six months and about 40% — within 1 year. Recurrent UTI (RUTI) in women may be associated with anatomical disorders, hormonal imbalances, and sexual activity peculiarities. They significantly diminish the patient quality of life and are fraught with a transition to life-threatening and potentially disabling infectious and inflammatory diseases of the upper urinary tract. Prevention of this condition can be carried out by various dietary supplements, phytotherapeutic agents, and hormones use. Long-term use of antimicrobial drugs in low doses is also a traditional alternative for RUTI prevention. The most popular non-drug products are D-mannose and cranberry extract. This article presents a brief description of the preventive measures for RUTI and compares them. Preparations of D-mannose, fosfomycin, and nitrofurantoin are recommended for long-term RUTI prophylaxis. D-Mannose-based dietary supplements seem optimal for the frontline RUTI prevention in most women, given the minimal incidence of adverse events and the most physiological mechanism of action in this substance. It is advisable to add fosfomycin 3 g per month to the RUTI prevention regimen if this approach is ineffective.

Keywords: urinary tract infections, recurrence, prophylaxis, cystitis, fosfomycin, D-mannose, Ecofomural, Ecocystin.

For citation: Gamidov S.I., Shatylko T.V., Gasanov N.G. Preventive measures for the urinary tract infections recurrence in non-pregnant women. RMJ. 2019;4:72–75.

ВВЕДЕНИЕ

Под инфекциями мочевыводящих путей (ИМП) подразумевают инфекционно-воспалительные процессы с вовлечением почек, мочеточников, мочевого пузыря и уретры. Инфекции нижних мочевыводящих путей, при которых вовлечены только уретра и мочевого пузырь, могут быть бессимптомными, но достаточно часто приводят к развитию клинически выраженных заболеваний. Их проявлениями могут быть учащенное мочеиспускание, резь при мочеиспускании, дискомфорт и боль внизу живота. Инфек-

ции верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит) более опасны и в большом количестве случаев требуют лечения в условиях урологического стационара. Под рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (РИМП) подразумевают те ситуации, когда один и тот же возбудитель вызывает более 1 эпизода ИМП в течение 6 мес. или более 2 эпизодов ИМП в течение 1 года. РИМП чаще наблюдаются у женщин, и их частота может достигать 40–50%. Большинство женщин за свою жизнь переносят хотя бы один эпизод ИМП, примерно у 25% отмечаются РИМП в течение

6 мес., менее чем у 40% — в течение 1 года [1]. Стандартными факторами риска РИМП считаются наличие РИМП в анамнезе, частота половых актов, смена полового партнера, аномалии развития мочевыводящих путей, менопауза и прием оральных контрацептивов. Дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде влияет не только на состояние генитального тракта, но и на слизистую оболочку уретры и мочевого пузыря, что повышает риск развития РИМП. Другими вероятными факторами являются ожирение и гистерэктомия в анамнезе [2, 3].

Возможности профилактики РИМП

Несмотря на отсутствие убедительной доказательной базы, усиленная пероральная гидратация широко применяется в ведении пациенток с РИМП. Другими мерами, рекомендуемыми пациенткам для снижения частоты РИМП, являются незамедлительное посещение туалетной комнаты и мочеиспускание при возникновении позыва, а также мочеиспускание до и сразу после полового акта. Кроме того, были предложены такие методы, как низкодозная антибиотикопрофилактика с разной продолжительностью курса, прием препаратов клюквы, терапия эстрогенами у женщин с атрофическим вагинитом после менопаузы. Предполагается, что на вероятность развития ИМП и РИМП влияет использование спермицидов [4].

Длительное применение антимикробных препаратов в низких дозах традиционно рассматривается как метод профилактики РИМП [5, 6]. С этой целью предложено применять нитрофурантоин (50–100 мг/сут), ципрофлоксацин (125 мг/сут), триметоприм (100 мг/сут), триметоприм-сульфаметоксазол (40 мг/сут / 200 мг/сут) на протяжении 6 мес. Эффективность профилактического действия этих препаратов подвергается повторной оценке через 6–12 мес. в зависимости от рецидивирования симптоматики и выявления патогенной флоры в моче [6–8]. Что касается средств, не относящихся к лекарственным, то наиболее популярными среди них являются экстракт клюквы и D-манноза. Результат метаанализа Z. Fu et al. говорит в пользу применения таблеток, содержащих экстракт клюквы, но в отношении них требуются более качественные исследования [9]. К сожалению, исследования по сравнению лекарственных препаратов для лечения РИМП неоднородны и характеризуются методологией не самого высокого качества.

Антибактериальные препараты

Постоянный прием антимикробных препаратов в низких дозах для профилактики РИМП может приводить к положительному результату. Без антибактериальных препаратов женщины имеют риск развития РИМП и инфекции верхних мочевыводящих путей. С этой целью можно применять фосфомицин в дозе 3 г ежемесячно на протяжении 6 мес. (например, препарат Экофомурал). Есть указания на возможность использования фосфомицина в дозе 3 г каждые 10 дней [10]. В исследовании E. Costantini et al. сравнивались режимы длительной профилактики с еженедельным приемом фосфомицина и фторхинолонов (прулифлоксацин; не зарегистрирован в РФ), которые обладали практически одинаковой эффективностью [11]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании N. Rudenko et al. с участием 317 пациенток антибактериальная профилактика фосфомицином в дозе 3 г каждые 10 дней показала отличный результат в предотвращении рецидивов ИМП [12].

У женщин с посткоитальным циститом, которым не планируется выполнять хирургическое лечение, обосновано проведение посткоитальной антибиотикопрофилактики [13].

Нитрофурантоин — хорошо изученный препарат, основным преимуществом которого является низкая вероятность развития резистентности [14]. Кроме того, он практически полностью выводится с мочой, что обеспечивает системную специфичность его антимикробного воздействия. J.R. Price et al. в обзоре от 2016 г. рассматривали 10 исследований, в которых оценили его эффективность для профилактики РИМП [15]. Микробиологическая эффективность нитрофурантоина оказалась практически такой же, как и при использовании других препаратов (норфлоксацин, триметоприм, метенамин, цефаклор (не зарегистрирован в РФ)). Следует отметить, что в анализ не вошли данные по сравнению нитрофурантоина с фосфомицином. Отношение рисков (ОР) для развития нежелательных явлений по сравнению с другими препаратами составило 1,83 (95% доверительный интервал (95% ДИ): 1,18–2,84), причем эти нежелательные явления достоверно чаще приводили к отказу пациенток от дальнейшего приема нитрофурантоина (ОР: 2,14; 95% ДИ: 1,29–3,56).

Урологические вакцины

Одним из возможных звеньев патогенеза РИМП является дисфункция адаптивного иммунного ответа, особенно в отношении распознавания патогена [16]. Таким образом, использование вакцины для укрепления приобретенного иммунитета против уропатогенных бактерий может быть рациональным методом предотвращения РИМП. История урологических вакцин началась достаточно давно — Н.Т. Hicks в 1909 г. предлагал лечить «пиелит беременных» вакциной от кишечной палочки [17]. Однако использование так называемых «урологических вакцин» даже в современных условиях иногда оставляет желать лучшего, что связано не в последнюю очередь с гетерогенностью уропатогенных штаммов. Определенных успехов в создании вакцины против уропатогенной кишечной палочки удалось добиться в экспериментах на животных, посвященных поиску молекулярных основ ухода *Escherichia coli* от иммунного надзора со стороны слизистой мочевого пузыря [18]. С 1994 г. продолжают клинические исследования по интравагинальным вакцинам у женщин с РИМП [19, 20]. Женщины, которые получали вагинальную вакцину, имели более долгий безрецидивный период, чем те, кто получал плацебо. Использование вагинальных вакцин приводило к повышению содержания IgG и IgA в моче и влагалищной слизи. Сегодня доступны урологические вакцины для орального и парентерального приема, которые обладают умеренной эффективностью и неплохим профилем безопасности [21]. Они хорошо проявили себя в плацебо-контролируемых испытаниях, но достоверные данные о сравнительной эффективности урологических вакцин и антибактериальной профилактики РИМП пока недоступны.

Гормональные препараты

Определены три основных фактора риска РИМП у женщин всех возрастов: это частота половых актов, использование спермицидов и дефицит эстрогенов, влияющий на слизистую влагалища и периуретральные структуры [22]. Мочеиспускание сразу после полового акта значительно снижает вероятность попадания инфекционного агента в мочевой пузырь, хотя эту закономерность трудно прокон-

тролировать в рамках научных исследований [23]. В постменопаузальном периоде РИМП связаны с дефицитом эстрогенов, приводящим к нарушению структуры эпителия уретры, мочевого пузыря и влагалища, а также к изменению состава вагинальной флоры. Снижение уровня эстрогенов после менопаузы приводит к уменьшению толщины эпителия и сдвигу pH вагинальной среды в щелочную сторону, что, в свою очередь, приводит к нарушению состава вагинальной флоры и предрасполагает к ИМП [24]. Дефицит эстрогенов ассоциирован также с повышенной частотой пролапса тазовых органов из-за слабости эндопельвикальной фасции и мышц тазового дна [2]. Утверждается, что топическое нанесение эстроген-содержащего крема на протяжении 2 нед. снижает риск РИМП [22, 25]. Этот метод применяется еще с 1980-х гг. и демонстрирует положительные результаты. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что местная гормональная терапия снижает частоту ИМП, нормализует pH влагалища и не приводит к серьезным неожиданным побочным явлениям [26, 27]. Оказалось, что топическое нанесение эстрогенов препятствует колонизации влагалища энтеробактериями. Метаанализ рандомизированных исследований подтвердил эти наблюдения [28]. Любопытно, что тот же метаанализ показал, что эстрогены для перорального приема не снижают частоту рецидивирования ИМП и гораздо чаще приводят к местным и системным побочным явлениям. При местном нанесении эстроген-содержащих препаратов также встречаются нежелательные явления, но они обычно не являются тяжелыми. Самым частым из них является раздражение влагалища, которое отмечают до 20% женщин [29].

ФИТОПРЕПАРАТЫ

Для лечения острых, хронических и рецидивирующих ИМП достаточно часто назначаются фитотерапевтические препараты, и хотя их эффективность не подкреплена серьезной доказательной базой, они демонстрируют свою безопасность даже при длительном приеме [30]. Одним из часто используемых компонентов фитотерапии для предотвращения развития ИМП является клюква. Профилактика РИМП с помощью экстрактов клюквы рассматривается многими специалистами как альтернатива долгосрочной антибиотикопрофилактике. В одном из исследований частота рецидивов ИМП была меньше у женщин, употреблявших 50 мл концентрата сока клюквы и брусники в день на протяжении 6 мес., хотя механизм действия этого фитотерапевтического средства остается неустановленным [9, 23]. Предполагается, что эффект обусловлен содержанием в клюкве гиппуровой кислоты, которая обладает бактериостатическим свойством. Еще одним возможным механизмом является воздействие проантоцианинов клюквы на фимбрию кишечной палочки. Деактивация фимбрий приводит к отделению бактерий от поверхности уретеля и усилению бактериального клиренса [31].

Описана также комбинированная профилактика РИМП с еженедельным приемом фосфомицина и постоянным приемом фитопрепаратов. E. Frumenzio et al. сообщают о взаимном усилении эффекта компонентов этой схемы [32].

D-МАННОЗА

Порошок D-маннозы, которая является простым моносахаридом и не считается лекарственным средством, эффективен в плане предотвращения развития РИМП. Этот моносахарид в обычной ситуации посту-

пает в организм с растительной пищей, а также может синтезироваться в нем самостоятельно. Химическая структура D-маннозы позволяет ей связываться с маннозочувствительными фимбриями *E. coli*, препятствуя их адгезии к слизистой мочевыводящих путей [33]. Этим же свойством обусловлен протективный эффект белка Тамма — Хорсфалла (уромодулина), молекулы которого связаны с олигосахаридами, содержащими D-маннозу. В. Kranjčes et al. продемонстрировали, что эффективность этого соединения в профилактике РИМП не уступает эффективности низких доз нитрофурантоина, тогда как по безопасности D-манноза существенно его превосходит [34]. В исследовании C. Genovese et al. оценивалась возможность сочетанного применения D-маннозы с фитотерапевтическими комплексами [35]. При цистите целесообразно добавление в рацион источников D-маннозы. В качестве источника D-маннозы пациентам рекомендуется принимать Экоцистин по 1 саше-пакету 1 р./сут во время еды, растворив содержимое в половине стакана воды. D-манноза (Экоцистин) способствует продлению безрецидивного периода у пациенток с рецидивирующими циститами.

ПРОБИОТИКИ

В генитальной флоре здоровых женщин в пременопаузальном периоде преобладают лактобациллы. В связи с этим было высказано предположение, что восстановление нормальной флоры влагалища может оказывать протективное действие в отношении развития ИМП [36]. Исследование 1988 г. показало, что интравагинальный препарат лактобацилл (*Lactobacillus casei GR-1*), применяемый 2 р./нед., продлевал безрецидивные периоды у женщин с ИМП [37]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 100 женщин с РИМП в анамнезе применялся препарат *Lactobacillus crispatus* интравагинально каждый день на протяжении первых 5 сут, а затем еженедельно на протяжении 10 нед. [38]. Частота рецидивов ИМП была гораздо ниже при применении пробиотика по сравнению с таковой в контрольной группе. Пероральные препараты лактобацилл также оценивались в клинических исследованиях, но их роль в предотвращении РИМП осталась неоднозначной [39, 40]. Несмотря на определенные перспективы, пробиотики пока окончательно не подтвердили своей эффективности в профилактике РИМП [41, 42]. Еще одним интересным, но не изученным направлением профилактики РИМП можно считать прием комбинированных препаратов, содержащих антибиотик и пребиотик, например лактулозу, которая способствует поддержанию популяции лактобацилл в кишечнике.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ РИМП

Метаанализ S. Nalliah et al. показал, что наибольшей эффективностью в отношении профилактики РИМП обладала D-манноза, на втором месте был фосфомицин (3 г 1 р./мес.), а третье место занимал нитрофурантоин [13]. Фосфомицин характеризуется наиболее широким спектром нежелательных явлений по сравнению с другими препаратами, вошедшими в анализ, но, несмотря на это, переносимость его была высока: никто из пациентов не выбыл из исследований, а комплаентность составляла 100%. Нитрофурантоин в дозе 50 мг/сут был менее эффективен, чем фосфомицин и D-манноза. Частыми побочными яв-

лениями на фоне его приема были тошнота, рвота, диарея и кожные реакции. Вызывают настороженность сообщения о таких явлениях, как анафилактические реакции, астмоподобная бронхиальная гиперреактивность, отек легких, лекарственная лихорадка, головная боль, головокружение, депрессия, гематологические отклонения и периферическая полинейропатия. Препараты клюквы были наименее эффективными: их эффективность превышала эффективность плацебо лишь в 1,39 раза (95% ДИ: 0,75–2,56). Однако они характеризовались и наименьшей частотой нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая все факторы, включая эффективность и безопасность, для длительной профилактики РИМП наиболее рационально применять препараты D-маннозы, фосфомицина и нитрофурантоина. Биологически активные добавки на основе D-маннозы представляются оптимальными для первой линии профилактики РИМП у большинства женщин с учетом минимальной частоты нежелательных явлений и наиболее физиологического механизма действия этого вещества. Однако, учитывая то, что патогенность некоторых штаммов *E. coli* обусловлена нечувствительными к маннозе фимбриями, при неэффективности этого подхода целесообразно добавлять в схему профилактики РИМП фосфомицин по 3 г ежемесячно (например, препарат Экофомурал). Кроме того, однократный прием фосфомицина больше подходит для посткоитальной профилактики у женщин с посткоитальным циститом, у которых по какой-либо причине не планируется оперативное лечение. Нитрофурантоин следует рассматривать как запасной вариант для антибактериальной профилактики, учитывая его токсичность и несколько меньшую эффективность по сравнению с вышеуказанными препаратами. Возможна комплексная профилактика РИМП, в частности рецидивирующих циститов, с помощью комбинации фосфомицина (Экофомурал) и D-маннозы (Экоцистин).

Литература

1. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H. et al. Urinary tract infection: Self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10:509–515.

- Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17:259–268.
- Glover M., Moreira C.G., Sperandio V., Zimmern P. Recurrent urinary tract infections in healthy and non pregnant women. *Urol Sci.* 2014;25:1–8.
- Dason S., Dason J.T., Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J.* 2011;5:316–322.
- Geerlings S.E., Beerepoot M.A., Prins J.M. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: Antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:135–147.
- Lichtenberger P., Hooton T.M. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; S38:36–41.
- Raz R., Gennesin Y., Wasser J. et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2000;30:152–156.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin no 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol.* 2008;111:785–794.
- Fu Z., Liska D., Talan D., Chung M. An updated meta-analysis of cranberry and recurrent urinary tract infections in women. *FASEB J.* 2017;31:1.
- Гелашвили В.Д., Спивак Л.Г., Демидко Ю.Л. Медикаментозная профилактика рецидивов хронической инфекции мочевого пузыря. Вопросы урологии и андрологии. 2014;3(3):31–33. [Gelashvili V.D., Spivak L.G., Demidko Yu.L. Pharmacological prevention of relapses of chronic infection of the urinary bladder. *Questions of Urology and Andrology.* 2014;3(3):31–33 (in Russ.)].
- Costantini E., Zucchi A., Salvini E. et al. Prulifloxacin vs fosfomycin for prophylaxis in female patients with recurrent UTIs: a non-inferiority trial. *Int Urogynecol J.* 2014 Sep;25 (9):1173–1178.
- Rudenko N., Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung.* 2005;55(7):420–427.
- Nalliah S., Fong J.S.H., Thor A.Y.Y., Lim O.H. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-analysis. *Indian J Urol.* 2019;35(2):147–155.
- Kashanian J., Hakimian P., Blute M. Jr. et al. Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance. *BJU Int.* 2008;102(11):1634–1637.
- Price J.R., Guran L.A., Gregory W.T., McDonagh M.S. Nitrofurantoin vs. other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:548–560.
- Abraham S.N., Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:655–663.
- Hicks H.T. Pyelitis of pregnancy treated with coli vaccine. *Br Med J.* 1909;1:203–204.
- Billips B.K., Schaeffer A.J., Klumpp D.J. Molecular basis of uropathogenic *Escherichia coli* evasion of the innate immune response in the bladder. *Infect Immun.* 2008;76(9):3891–3900.
- Uehling D.T., Hopkins W.J., Dahmer L.A., Balish E. Phase I clinical trial of vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection. *J Urol.* 1994;152(6Pt2):2308–2311.
- Uehling D.T., Hopkins W.J., Elkhawaji J.E. et al. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol.* 2003;170:867–869.
- Beerepoot M.A., Geerlings S.E., Van Haarst E.P. et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190:1981–1989.
- Barbosa-Cesnik C., Brown M.B., Buxton M. et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2011;52:23–30.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦИСТИТОМ



Комбинация
ФОСФОМИЦИНА
и ЛАКТУЛОЗЫ
для снятия острых
симптомов цистита¹

1 САШЕ однократно
1 ДЕНЬ – курс лечения
РУ ЛП – 003302 – 101115



Дополнительная защита³
Источник Д-МАННОЗЫ²

1 САШЕ в день
1 УПАКОВКА на курс приема
20 ДНЕЙ – курс приема

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В РАМКАХ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.