



Ниткин Д.М.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Неосложненная инфекция мочевыводящих путей: обзор рекомендаций Европейской ассоциации урологов – 2024

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.10.2024

Принята: 21.11.2024

Контакты: nitkin@tut.by

Резюме

В статье приведены данные обзора рекомендаций Европейской ассоциации урологов – 2024, а также национальных клинических протоколов лечения и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, клинические протоколы, EAU Guidelines, рецидивирующий цистит, профилактика

Nitkin D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Uncomplicated Urinary Tract Infection: a Review of the 2024 EAU Guidelines

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.10.2024

Accepted: 21.11.2024

Contacts: nitkin@tut.by

Abstract

The article presents data from a review of the 2024 European Association of Urologists Guidelines, as well as national clinical protocols for the treatment and prevention of uncomplicated urinary tract infections.

Keywords: urinary tract infections, clinical protocols, EAU Guidelines, recurrent cystitis, prevention

В настоящее время под неосложненными инфекциями мочевых путей понимают острые, спорадические или рецидивирующие инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин пременопаузального возраста без выявленных анатомических



и функциональных нарушений мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний. Острый неосложненный цистит при этом является наиболее распространенной проблемой. Почти у половины женщин в течение жизни развивается не менее одного эпизода цистита. К 24 годам примерно 1/3 женщин хотя бы один раз заболели острым циститом. Факторы риска включают половой акт, нового полового партнера, использование спермицидов, анамнез инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) у матери и эпизод ИМВП в детском возрасте. Наиболее частым возбудителем неосложненных ИМВП является кишечная палочка (*E. coli*).

Диагноз острого неосложненного цистита может быть установлен с высокой вероятностью на основании ирритативных симптомов (дизурия, частые позывы и urgency) и отсутствия отделяемого из влагалища или раздражения. У женщин пожилого возраста симптомы со стороны органов мочеполовой системы не всегда связаны с циститом. Для диагностики острого неосложненного цистита можно использовать общий анализ мочи (тест-полоски). Посев мочи рекомендуется выполнять в следующих случаях: при подозрении на острый пиелонефрит, отсутствии положительной динамики или рецидиве симптомов в течение четырех недель, а также после завершения лечения. Посев мочи рекомендован у женщин с атипичными симптомами и беременных женщин.

Традиционным методом лечения цистита является антибактериальная терапия, которая клинически намного эффективнее по сравнению с плацебо. При выборе антибактериальной терапии следует руководствоваться следующими принципами:

- спектр и чувствительность уропатогенов, вызывающих ИМВП;
- эффективность в клинических исследованиях при специальных показаниях;
- переносимость и побочные эффекты;
- нежелательные экологические эффекты;
- стоимость;
- доступность.

В соответствии с этими принципами и особенностями региональной чувствительности во многих странах терапией первой линии являются фосфомицин триметамол (однократно в дозе 3 г), пивмециллин (по 400 мг 3 раза в сутки в течение 3–5 дней) и макрокристаллы/моногидрат нитрофурантоина (100 мг 2 раза в день в течение 5 дней).

Аминопенициллины больше не применяются для эмпирической терапии по причине резистентности кишечной палочки по всему миру. Аминопенициллины в комбинации с ингибитором бета-лактамазы, например ампициллин/сульбактам или амоксициллин / клавулановая кислота и пероральные цефалоспорины, не рекомендуются для эмпирической терапии из-за перекрестного экологического влияния, но их можно применять в отдельных случаях.

Хотя польза от применения антибиотиков для пациентов не вызывает сомнений, их избыточное и неправильное назначение вносит вклад в растущую проблему резистентности уропатогенов, которая представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения. В отделениях неотложной помощи 20–50% антибиотиков назначены без необходимости или неправильно.

По этой причине по всему миру разрабатываются программы рационального использования антибактериальных препаратов в здравоохранении. Цели программы рационального использования антибактериальных препаратов включают оптимизацию

результатов профилактики и лечения инфекции с обеспечением экономической эффективности, наряду с уменьшением последствий применения антибактериальных препаратов, включая нозокомиальные инфекции, например *Clostridium difficile*, токсичность, селекцию вирулентных патогенов и появление резистентных штаммов.

В связи с этим растет интерес к возможным эффективным неантимикробным методам лечения острого неосложненного цистита. При симптомах легкой/умеренной степени в отдельных случаях в качестве альтернативы противомикробному лечению может быть рассмотрена симптоматическая терапия (например, ибупрофен), а также фитотерапия [2, 7]. Так, Руководство по урологическим инфекциям Европейской ассоциации урологов (EAU) – 2024, а также Руководство Немецкого общества урологов (DGU) по ведению ИМП – 2024, основываясь на проведенном метаанализе, включившем рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) высокой степени доказательности [9], предлагают в качестве альтернативных средств ибупрофен (67%, 65%, 53% эффективности), диклофенак (37%), *Uva Ursi* (64%) и BNO 1045 (84%).

Особенно актуальной для применения неантибактериальных методов лечения является категория рецидивирующих неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Под рецидивирующими ИМВП понимают рецидив клинической манифестации мочевой инфекции с частотой не менее трех эпизодов в год или двух эпизодов в течение шести последних месяцев. Хотя рецидивирующие ИМВП включают поражение нижних мочевыводящих путей (цистит) и верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит), повторное развитие пиелонефрита требует исключения осложненной ИМВП. Рецидивирующие ИМВП отрицательно влияют на качество жизни, нарушая социальные отношения и сексуальную функцию, самооценку и работоспособность. По данным литературы, от 10% до 20% женщин страдают рецидивирующим течением инфекции нижних мочевых путей. При неадекватном лечении острого цистита почти у половины пациенток может наступить рецидив инфекции нижних мочевых путей в течение года [1, 2, 4].

Выделяют множество факторов, с которыми пациенты связывают возникновение обострений ИМВП. Наиболее часто причиной рецидивирования становится переохлаждение организма, что является скорее триггерным фактором. Молодые, сексуально активные женщины зачастую связывают обострения ИМВП с половыми контактами. В целом факторы, предрасполагающие к рецидивированию, можно разделить на поведенческие, урогенитальные и биологические. Так, причинами рецидивов ИМВП могут быть аномалии положения наружного отверстия уретры, инфекции, передающиеся половым путем, различные гинекологические заболевания, нарушения биоценоза влагалища, несоблюдение правил личной гигиены, всевозможные нарушения уродинамики. Разумеется, при установлении указанных причин их устранение будет являться залогом успешного лечения пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей. Однако далеко не всегда в случаях стойкого рецидивирования инфекции нижних мочевых путей присутствуют явные причины. Для того чтобы разобраться в этой проблеме, необходимо обратить внимание на этиологию заболевания. Европейская ассоциация урологов выделяет целый ряд факторов риска рецидивирования клинической манифестации инфекции мочевых путей для молодых и пожилых (постменопаузальных) женщин (см. таблицу) [5].

Главную роль в развитии инфекции нижних мочевых путей играют микробы семейства энтеробактерий, преимущественно штаммы кишечной палочки. При этом,

**Возраст-ассоциированные факторы риска рецидива инфекции мочевых путей (ИМП)
Age-associated risk factors for recurrent urinary tract infection (UTI)**

Молодые и пременопаузальные женщины	Постменопаузальные и пожилые женщины
Половая жизнь	История ИМП до менопаузы
Использование спермицидов	Недержание мочи
Новый половой партнер	Атрофический вагинит вследствие эстрогенной недостаточности
Наличие ИМП в анамнезе у матери	Цистоцеле
ИМП в течение детского возраста	Наличие остаточной мочи

по данным разных авторов, кишечная палочка является основным этиологическим фактором развития инфекции мочевых путей не менее чем в 70% случаев. В то же время причиной инфекции нижних мочевых путей являются такие микроорганизмы, как клебсиелла, протей, стрептококк, стафилококк и энтерококк. В целом их доля составляет около 20%. Однако при рецидивирующей инфекции мочевых путей удельный вес кишечной палочки в этиологической структуре снижается. Так, по нашим данным, микробный спектр мочи при рецидивирующей инфекции представляется уже следующим образом: *E. coli* – 54,8%, *Enterococcus faecalis* – 30,4%, другие – 17,8%. Представленный факт делает обязательным выполнение посева мочи на микрофлору у пациентов данной категории [1].

Частые рецидивы инфекции мочевых путей приводят к широкому, порой бесконтрольному, применению антибиотиков, что, в свою очередь, обуславливает возрастание резистентности уропатогенов к антимикробным средствам. Именно поэтому постоянно растущий уровень резистентности микроорганизмов к используемым антибиотикам становится серьезной проблемой в лечении рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей [2–5].

На сегодняшний день с целью предупреждения рецидивов инфекции нижних мочевых путей профессиональными урологическими ассоциациями разных стран определено несколько направлений профилактического лечения: поведенческая терапия по устранению факторов риска, антибактериальная профилактика, иммуноактивная профилактика, гормональная профилактика местными эстрогенами, профилактика с использованием D-маннозы, профилактика пробиотиками, применение эндовезикальных инстилляций, профилактика препаратами клюквы и фитопрофилактика [5].

Поведенческая терапия. Рассматривается как базовый вариант профилактики и включает: диету (ограничение острой пищи и алкоголя), водную нагрузку (дополнительный прием до 1500 мл жидкости в сутки или увеличение среднесуточного объема выпитой жидкости на 50%), режим мочеиспусканий (мочеиспускание «по часам», не передерживать мочу в мочевом пузыре), посткоитальное мочеиспускание, соблюдение личной гигиены и избегание переохлаждений [4, 5].

Антимикробная профилактика. Применение противомикробных препаратов с целью профилактики рецидивирования инфекции мочевых путей у взрослых женщин имеет несколько стратегий, однако неоднозначно оценивается многими специалистами-урологами. Противомикробные препараты можно назначать в виде постоянной профилактики малыми дозами в течение длительных периодов (от трех до шести месяцев) или в качестве посткоитальной профилактики, поскольку обе схемы снижают частоту ИМП.

Длительная профилактика имеет эффективность до 95% и основана на снижении микробной нагрузки в мочевых путях, за время которой происходит восстановление защитных механизмов слизистой уrogenитального тракта.

Посткоитальная профилактика основана на применении противомикробных препаратов до или после полового акта, который может являться фактором риска рецидивирования. При установленном факте, что половой акт запускает обострение цистита, данная методика также достаточно эффективна. Европейская ассоциация урологов рекомендует использовать для противомикробной профилактики следующие схемы лечения: нитрофурантоин 50 или 100 мг 1 раз в день, фосфомицина трометамол 3000 мг каждые 10 дней, триметоприм 100 мг 1 раз в день, а во время беременности цефалексин 125–250 мг или цефаклор 250 мг 1 раз в день. Выбор противомикробного препарата должен основываться на данных чувствительности выделенного микроорганизма к имеющимся антибиотикам [5].

Однако схемы длительного применения антибиотиков несут с собой сопутствующий ущерб, связанный с селекцией антибиотикорезистентных штаммов уropатогенов, негативным влиянием на микробиом пациента, а также риском развития суперинфекции. Поэтому некоторые локальные протоколы лечения инфекции мочевых путей не содержат указанные рекомендации.

Для пациентов с хорошей комплаентностью можно рассмотреть возможность самодиагностики и самолечения с коротким курсом лечения антимикробными препаратами. Интермиттирующее самолечение предполагает использование препаратов самим пациентом и требует специального обучения пациентов. Выбор противомикробных препаратов такой же, как и при спорадических острых неосложненных ИМВП [5].

Иммунопрофилактика. Одним из методов лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин является иммунопрофилактика. Европейская ассоциация урологов рекомендует использовать иммунопрофилактическое лечение рецидивирующей ИМВП как альтернативный метод неантимикробной профилактики.

Вакцинация стимулирует клеточное и гуморальное звено иммунитета, миграции лимфоцитов в собственную пластинку слизистой мочевого пузыря, что приводит к повышению местного синтеза секреторного иммуноглобулина А (s-IgA) и активации макрофагов. Секреторный IgA значительно снижает адгезию пилей и фимбрий бактерий к уротелию, т. е. нивелирует один из главных факторов бактериальной патогенности и снижает вероятность рецидивирования клинических проявлений. После иммунизации отмечено повышение активности макрофагов в слизистой мочевого пузыря как элемента естественной резистентности к чужеродным антигенам.

По данным ряда РКИ, иммуноактивная профилактика бактериальными лизатами штаммов кишечной палочки и других наиболее распространенных уropатогенов превосходит по эффективности плацебо (75% рецидивов в группе плацебо против 42% рецидивов в лечебной группе) у женщин с рецидивирующими ИМВП и имеет хороший профиль безопасности [5].

Гормональная профилактика местными эстрогенами. У женщин, находящихся в состоянии менопаузы, причиной рецидивирующего течения инфекции нижних мочевых путей является вагинальная атрофия и атрофия уротелия, обусловленная дефицитом эстрогенов. Снижение уровня эстрогенов в организме женщины приводит к подавлению роста лактобактерий и нарушению биоценоза влагалища.



Эстроген-дефицитное состояние в данном случае является основным причинным фактором рецидивирования инфекции нижних мочевых путей у женщин. Поэтому патогенетическим лечением для таких пациенток будет являться назначение местной эстроген-заместительной терапии. Терапия местными эстрогенами у постменопаузальных женщин приводит к достоверному снижению частоты рецидивов ИМВП по сравнению с контрольной группой [5].

Профилактика с использованием D-маннозы. В рандомизированном плацебо-контролируемом неслепом клиническом исследовании было показано, что суточная доза 2 г D-маннозы значительно превосходит плацебо и так же эффективна в предотвращении рецидивов ИМВП, как 50 мг нитрофурантоина. На основании небольшого числа публикаций можно сделать вывод об уменьшении количества эпизодов ИМВП при приеме D-маннозы, которая представляется эффективным препаратом для профилактики ИМВП у отдельных пациентов [5].

Профилактика пробиотиками. Считается, что восстановление биоценоза интродука и лактобациллярной флоры влагалища (*Lactobacillus spp.*) будет являться естественной защитой от колонизации уропатогенами. В большинстве исследований показано, что не все штаммы лактобактерий эффективны для восстановления микрофлоры влагалища и профилактики ИМВП. Наибольшим эффектом обладают штаммы *L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* B-54, *L. reuteri* RC-14, *L. casei shirota* и *L. crispatus* CTV-05. Хотя в метаанализах, включавших все штаммы, не выявлено положительного влияния пробиотиков, при анализе чувствительности с исключением исследований, посвященных неэффективным штаммам, получен положительный эффект. Различия в эффективности между доступными препаратами предполагают, что необходимы дальнейшие испытания, прежде чем можно будет дать какие-либо окончательные рекомендации об их использовании или неиспользовании [5].

Профилактика с применением эндовезикальных инстилляций. Эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата применяются для восполнения гликозаминогликанового слоя при лечении интерстициального цистита, гиперактивного мочевого пузыря, лучевого цистита и для профилактики рецидивов ИМВП. Обзор 27 клинических исследований позволил прийти к выводу об уменьшении количества эпизодов ИМВП на пациента в год на фоне внутривезикальных инстилляций гликозаминогликанов, а также об удлинении интервала между обострениями [5].

Профилактика метенамином гиппуратом. В Кокрейновском обзоре 2012 г., включавшем 13 исследований с высокой неоднородностью данных, показана эффективность метенамина гиппурата для профилактики рецидивирующих ИМВП у пациентов без аномалий почек, особенно при краткосрочном наблюдении. Эти данные не подтверждены в метаанализе шести исследований, проведенном в 2021 г. Хотя в них показана тенденция к профилактическому эффекту метенамина гиппурата при рецидивирующих ИМВП, результаты свидетельствуют об отсутствии различий в эффективности с какой-либо из групп сравнения. Тем не менее в одном РКИ показана не меньшая эффективность метенамина гиппурата 2 раза в сутки по сравнению с ежедневной антибактериальной профилактикой [5].

Профилактика препаратами клюквы. Одним из альтернативных методов профилактического лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин является использование клюквы. При этом активным веществом, оказывающим

профилактический эффект, является проантоцианидин-А, суточная доза которого составляет 36 мг. Такое количество проантоцианидина содержится не менее чем в одном литре концентрированного клюквенного сока, что исключает возможность ежедневного применения. Поэтому в лечебных целях используют растительные экстракты, содержащие суточную дозировку проантоцианидина-А в одном драже. Механизм действия проантоцианидина-А основан на подавлении адгезии уропатогенных микроорганизмов к уротелию. Метаанализ, включающий 24 исследования с участием 4473 участников, показал, что современные продукты из клюквы не привели к значительному снижению частоты рецидивов ИМВП у женщин. Хотя эффективность препаратов клюквы остается противоречивой, достигнут консенсус рабочей группы о том, что врачи могут рекомендовать их для профилактики рецидивирующих ИМВП у женщин, которые проинформированы о слабой доказательной базе, с учетом благоприятного соотношения риск/польза. Тем не менее не получено убедительных данных об оптимальной дозировке или длительности терапии [5].

Фитопрофилактика. Общеизвестные проблемы антибактериальной терапии и профилактики инфекции мочевых путей (рост антибиотикорезистентности уропатогенов, пагубное влияние на микробиом и иммунный статус) обуславливают поиск альтернативных методов лечения. Среди методов профилактического лечения рецидивирующей ИМВП у женщин интерес представляет фитотерапия. Подавляющее действие биологически активных субстанций некоторых лекарственных растений на персистенцию уропатогенов проявляется в динамике основных маркеров персистенции уропатогенов: антилизоцимной и антиинтерферроновой активности. Это является патогенетическим основанием для применения экстрактов лекарственных растений в профилактике рецидивов клинической манифестации ИМВП. В связи с этим перспективным методом лечения неосложненных инфекций является применение лекарственных средств растительного происхождения. Эффективность использования растительных препаратов основана на противоадгезивном, противовоспалительном, бактерицидном и диуретическом действии. Нередко используют поликомпозиционные стандартизированные лекарственные средства растительного происхождения. При этом все чаще их рассматривают альтернативой антибиотикотерапии с возможностью монотерапии у пациентов данной категории [6]. Одним из таких фитопрепаратов является лекарственное средство на основе экстрактов листьев розмарина, корня любистока и травы золототысячника, которое имеет убедительную доказательную базу. В траве золототысячника присутствуют алкалоиды, флавоноидные соединения, горькие гликозиды, феноловые кислоты. В составе любистока имеются эфирные масла, фенолкарбоновые кислоты, фталиды. Розмарин содержит розмариновую кислоту, эфирные масла и флавоноиды. *In vitro* у экстрактов представленных лекарственных растений обнаружена антиоксидантная и противовоспалительная активность: ингибирование высвобождения цитокинов и ингибирование фермента 5-липоксигеназы (Kunstle G. et al., 2013). На модели мочевого пузыря у человека и крыс были продемонстрированы спазмолитические свойства, а на модели экспериментального цистита у крыс показано снижение частоты мочеиспускания и увеличение функциональной емкости мочевого пузыря с выраженным антиноцицептивным действием (Brenneis C. et al., 2014; Nausch B. et al., 2016). В исследованиях *in vitro* продемонстрирован антиадгезивный эффект против уропатогенных бактерий, а также прямое антибактериальное действие

гликозидов золототысячника: свертиамарина, сверозида, гентиопикризида (Kunstle G. et al., 2013). Описанные выше механизмы дополняются легким мочегонным эффектом, который способствует выведению бактерий из мочевых путей (Haloui M. et al., 2000). Важным условием для самоочищения мочевыводящих путей является дополнительная водная нагрузка, так как на фоне фитотерапии суточный диурез преимущественно повышается путем стимуляции почечного кровотока без существенного влияния на водно-электролитный баланс организма. При использовании фитотерапии необходимо четкое соблюдение дозировки лекарственного средства и длительности его приема, так как действие современных стандартизированных фитониринговых препаратов дозозависимо и дает максимальную эффективность при соблюдении прописанных в клинических протоколах сроков. В существующих национальных протоколах фитотерапия при острых инфекциях мочевых путей назначается на 21 день. Описаны и подтверждены в исследованиях и более длительные схемы назначения фитотерапии, что следует учитывать в конкретной клинической ситуации [2].

Применение современных и эффективных методов неантибактериальной профилактики инфекции мочевых путей приводит к снижению общего объема антибактериальных препаратов в лечении данной категории пациентов. Например, антибиотикотерапию при ИМВП можно сократить за счет использования НПВС на 37–67% (ибупрофен), а за счет фитотерапии – на 64–84% (BNO 1045) [5, 7, 9]. Сокращение использования антибактериальных средств способствует сохранению нормального микробиома мочевыводящих путей и его защитной функции в долгосрочной перспективе. Так, в рандомизированном когортном ретроспективном исследовании использование в качестве альтернативной монотерапии комбинации золототысячника, любистока и розмарина в сравнении с антибиотиками показало на 30% лучшее уменьшение количества рецидивов в течение года и подтвердило постулат о важной роли микробиоты в профилактике рецидивирующих инфекций [8].

Таким образом, выбор метода профилактики рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин является порой непростой задачей. Иногда приходится комбинировать различные методы для достижения оптимального результата. Но все они могут оказаться недостаточно эффективными, если не устранены основные факторы риска инфекции мочевых путей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kogan M., Naboka Yu., Ibishev H., et al. The urine non-sterility of a healthy person is a new paradigm in medicine. *Urologiya*. 2014;5:48–52. (In Russian)
2. Perepanova T. Difficulties in treating recurrent urinary tract infection. Possibilities of herbal remedies. *Men's Health*. 2010;3:71–74. (In Russian)
3. Skryabin G. Uncomplicated and complicated lower urinary tract infection. *Attending physician*. 2007;7:6–10. (In Russian)
4. Sinyakova L. Recurrent lower urinary tract infections – an interdisciplinary problem. *Medical Council*. 2014;9:100–102. (In Russian)
5. Bonkat G., et al. *Guidelines on urological infections*. Eur. Assoc. of Urology. 2024. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2024.pdf> (accessed 02.11.2024).
6. Kronenberg A., et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ*. 2017;359:j4784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113968>
7. Wagenlehner F.M., et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int*. 2018;101:327.
8. Höller M., Steindl H., Abramov-Sommariva D., et al. Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. *Antibiotics*. 2021;10(6):685. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060685>
9. Kaufßner Y., et al. Reducing antibiotic use in uncomplicated urinary tract infections in adult women: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(12):1558–1566.