

Обзоры литературы

© КАПТИЛЬНЫЙ В.А., МИХАЙЛОВА В.И., 2018
УДК 616.62-002.1-078-085.281

Капительный В.А., Михайлова В.И.

ОСТРЫЙ ЦИСТИТ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119991, Россия, г. Москва

Для корреспонденции: Капительный Виталий Александрович, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: 1mgmu@mail.ru

В обзоре рассматриваются современные данные о диагностике и лечении острого цистита. Освещены вопросы эпидемиологии и этиологии острого цистита. Приводятся основные и альтернативные схемы лечения острого цистита с позиции доказательной медицины.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей; цистит.

Для цитирования: Капительный В.А., Михайлова В.И. Острый цистит: актуальные вопросы диагностики и антимикробной терапии. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2018; 5(3): 116-127.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-3-116-127>

Kaptilnyy V.A., Mikhailova V.I.

ACUTE CYSTITIS: CURRENT ISSUES OF DIAGNOSTICS AND ANTIMICROBIAL THERAPY

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The review considers modern data on the diagnosis and treatment of acute cystitis. Questions of epidemiology and etiology of acute cystitis are covered. Regimens of basic and alternative treatment for acute cystitis are presented in terms of the perspective of evidence-based medicine.

Keywords: urinary tract infection; cystitis.

For citation: Kaptilnyy V.A., Mikhailova V.I. Acute cystitis: current issues of diagnostics and antimicrobial therapy. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2018; 5(3): 116-127 (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-3-116-127>

For correspondence: Vitaly A. Kaptilnyy, MD, PhD, leading researcher of Research Department of Women's Health of Research Center, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation, e-mail: 1mgmu@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 08.09.2018
Accepted 22.09.2018

Терминология

Традиционно термин *острый цистит* используется для обозначения проявления острой неосложнённой инфекции нижних мочевыводящих путей (МВП), которая ограничивается только мочевым пузырем. Неосложнённая инфекция нижних МВП не имеет признаков или симптомов, указывающих на выход воспалительного процесса за пределы мочевого пузыря. О выходе инфекции за пределы мочевого пузыря могут свидетельствовать:

- лихорадка (выше 37,7°C); этот температурный порог не является чётко определённым и должен быть индивидуализирован с учётом базовой температуры пациента – другими потенциальными факторами повышения температуры;

- другие признаки или симптомы системного заболевания (включая озноб, выраженную усталость или недомогание);
- боль в боку (чаще справа).

Необходимо остановиться на отдельной группе пациентов с имеющимся основным урологическим заболеванием (таким как нефролитиаз, стриктуры МВП, стенты, нефростомы, длительное нахождение мочевого катетера или при наличии иных аномалий развития МВП), иммунодефицитными состояниями (такими как нейтропения или ВИЧ-инфекция) или плохо поддающимся коррекции сахарным диабетом: такие пациенты подвержены более высокому риску развития инфекции МВП и могут иметь более серьёзные осложнения. Соответственно, у данной группы пациентов должны

быть использованы другие схемы обследования и иные антибактериальные препараты, нежели у пациентов с неосложнённой инфекцией МВП без сопутствующей урологической и экстрагенитальной патологии. К этой же категории пациентов необходимо отнести беременных и реципиентов при почечной трансплантации, которые также должны иметь иной алгоритм обследования и лечения.

Эпидемиология

Цистит среди женщин чрезвычайно распространён и представляет серьёзную медицинскую и социально-экономическую проблему. В США ежегодно регистрируется свыше 7 млн обращений к врачу по поводу инфекций мочевыводящих путей (ИМП), при этом более 2 млн составляют клинические проявления цистита [1]. Около 20–25% женщин переносят цистит в той или иной форме, а 10% страдают хроническим рецидивирующим циститом. Частота рецидивирования после первого эпизода цистита составляет 50%, у некоторых женщин рецидивы отмечаются более 3 раз в год [2]. В России распространённость острого цистита составляет 26–36 млн случаев в год [3–5].

Согласно данным скринингового обследования, проведённого в Москве в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва в 2008 г., 14,8% женщин в течение беременности перенесли какой-либо вариант инфекций мочевого тракта. Преобладающей инфекцией была бессимптомная бактериурия, обнаруженная у 11,1% беременных. Острый пиелонефрит выявлен у 1,5% беременных, острый цистит – у 1,9% и хламидийный уретрит – у 0,3% беременных (рис. 1).

Предрасполагающие факторы

Главным фактором считается сравнительно короткое расстояние между анусом и уретрой, что объясняет, почему женщины подвергаются более высокому риску заражения ИМП, чем мужчины. Патогенез цистита ассоциирован с колонизацией преддверия влагалища уропатогенами кишечной флоры, за которой следует восходящее инфицирование мочевого пузыря через мочеиспускательный канал, а в случае пиелонефрита – почек через мочеточники.

К другим факторам риска развития цистита у здоровых женщин относят недавний половой контакт и отягощённый анамнез по ИМП [6, 7]. Использование презервативов с покрытием из спермицидов, влагалищных диафрагм или только спермицидов также связано с повышенным риском возникновения цистита.

Как уже указывалось выше, другие сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, структурные или функциональные аномалии мочевого тракта, также могут увеличить риск развития цистита.

Микробиология

Escherichia coli – наиболее частый возбудитель цистита (75–95%), остальные случаи острого цисти-



Рис. 1. Распространённость инфекций мочевыводящих путей у беременных.

та обусловлены другими представителями семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) и другими бактериями, такими как *Staphylococcus saprophyticus* [8, 9]. Другие грамотрицательные и грамположительные виды редко бывают выделены при остром цистите и отсутствии предшествующей антимикробной терапии.

Микробный спектр острого цистита у пациентов, недавно получавших антибактериальную терапию, более широк и включает другие грамотрицательные бактерии (например, *Pseudomonas*), энтерококки и стафилококки. Таким образом, определение вида возбудителя и его антибиотикорезистентности имеет важное значение, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска.

Среди здоровых небеременных женщин выделение из образца мочи таких микроорганизмов, как лактобациллы, энтерококки, стрептококки группы В и коагулазоотрицательные стафилококки, отличные от *S. saprophyticus*, чаще всего результат контаминации [10, 11]. Тем не менее было бы рационально рассмотреть эти микроорганизмы как вероятные возбудители у женщин с симптомами ИМП, когда они обнаружены в средней порции мочи в высоком титре и в виде монокультуры (то есть без роста других бактерий). Тот факт, что такие организмы редко являются причиной острого цистита у женщин, подтверждается исследованиями 202 пременопаузальных небеременных женщин с острым циститом, которые тщательно собрали среднюю порцию утренней мочи и которым впоследствии выполнили катетеризацию уретры, чтобы собрать образец мочи из мочевого пузыря [12]. По результатам данного исследования наблюдалось высокое совпадение между образцами мочи, полученными при свободном мочеиспускании и при катетеризации, с выявлением *E. coli* (даже в количестве до 10 колониеобразующих единиц – КОЕ/мл), *K. pneumoniae* и *S. saprophyticus*. Напротив, энтерококки и стрептококки группы В выделены из 20 и 25 образцов при самопроизвольном мочеиспускании соответственно, но только из 2 образцов, полученных

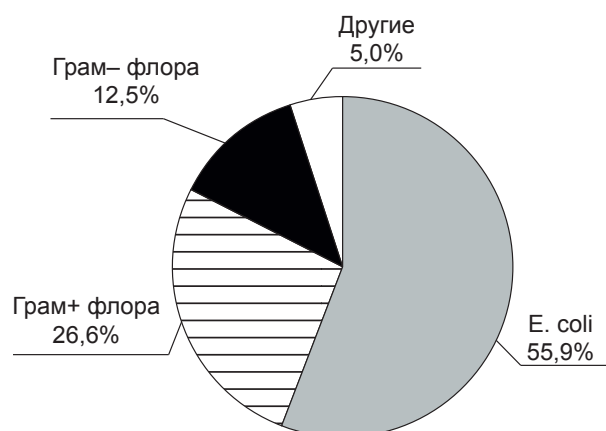


Рис. 2. Структура возбудителей неосложнённой инфекции нижних мочевыводящих путей у беременных.

при катетеризации. В большинстве случаев в данных образцах мочи рост микроорганизмов составлял менее 10^4 КОЕ/мл, при этом также выделяли *E. coli*.

По результатам нашего исследования в культуре мочи у беременных с наибольшей частотой определяли *Escherichia coli* (55,9%). Остальные возбудители были представлены:

- грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae* (12,5%): *Klebsiella spp.* (4,2%), *Proteus spp.* (3,3%), *Enterobacter spp.* (5,0%);
- грамположительными стрепто- и стафилококками (26,6%);
- другими микроорганизмами, не вошедшими в первые две группы: *Pseudomonas spp.*, *Corynebacterium striatum*, *Candida spp.* и пр. (5,0%) (рис. 2).

Приведённые данные демонстрируют снижение частоты определения в культуре мочи кишечной палочки (55,9%) у беременных женщин по сравнению с данными литературы при одновременном увеличении грамположительной стрепто- и стафилококковой флоры (26,6%).

Чувствительность и резистентность *E. coli*

Получаемые данные в проспективных фармако-эпидемиологических исследованиях должны создавать основу для выбора эмпирической антимикробной терапии в случае острого цистита. Об увеличении резистентности кишечной палочки сообщалось во многих регионах мира. Одним из главных факторов риска развития ИМП с резистентными микроорганизмами является недавнее применение антимикробного препарата широкого спектра действия [13–17]. Все исследователи отмечают, что необходим постоянный мониторинг локальной распространённости резистентности для оптимизации эмпирической антибактериальной терапии.

Чувствительность *in vitro* к *E. coli* значительно варьирует по географическим регионам. В 4 крупных исследованиях общие показатели резистентности были выше в медицинских центрах в США, чем в Канаде, и выше в Португалии и Испании, чем в других европейских странах [18–21]. В целом показатели устойчиво-

сти выше 20% зарегистрированы во всех регионах для ампициллина и во многих регионах для триметоприма (с сульфаметоксазолом или без него).

Нитрофурантоин, фосфомицин и пивмециллин (последний в России не зарегистрирован) продемонстрировали хорошую активность *in vitro* во всех исследованных странах и, таким образом, являются подходящими препаратами 1-й линии для лечения острого неосложнённого цистита.

Уровни резистентности для пероральных цефалоспоринов I и II поколений и амоксициллина с клавулановой кислотой являются региональными, но обычно составляют менее 10%.

Показатели резистентности к фторхинолону менее 10% в большинстве районов Северной Америки и Европы, но с течением времени наблюдается явная тенденция к повышению уровня резистентности. В исследовании образцов мочи с *E. coli* у амбулаторных пациентов в США показатели резистентности к ципрофлоксацину увеличились в 2000–2010 гг. с 3 до 17% [22]. В популяционном исследовании, включавшем более 5000 образцов мочи с верифицированной кишечной палочкой, собранных в Миннесоте в 2005–2009 гг., заболеваемость, обусловленная устойчивыми штаммами к фторхинолонам и/или триметоприму/сульфаметоксазолу (Ко-тримоксазол), увеличилась среди пациентов старшего возраста [23]. Одно из предостережений в интерпретации этих данных заключается в том, что лаборатории имеют тенденцию переоценивать истинные показатели уровня резистентности, поскольку образцы мочи могут быть получены у пациентов, которым была некорректно подобрана стартовая терапия или у которых есть конкретные факторы риска возникновения резистентности, такие как недавние поездки в регионы, где распространены полирезистентные штаммы бактерий или имело место недавнее применение антимикробных препаратов [24].

Ко-тримоксазол – препарат, который в большинстве клинических рекомендаций и руководств рекомендуется для профилактического приёма при наличии факторов риска развития резистентности у женщин с острым циститом, а также после путешествий, особенно международных поездок, согласно исследованиям под руководством K. Gupta (2003), L.G. Miller (2004) и др. Кроме того, клинические исследования *in vitro* и математическое моделирование показали, что 20%-я распространённость резистентности должна быть порогом, при котором Ко-тримоксазол не следует использовать для эмпирического лечения острого цистита [25].

Что касается других антимикробных агентов, то пока недостаточно данных для определения их уровня резистентности, при которых вероятность отказа от данного препарата перевешивает потенциальную пользу; выбор зависит от индивидуального решения лечащего врача. Кроме того, важно, чтобы клиницисты понимали, что локальные показатели резистентности, сообщаемые в антибиограммах, часто искажаются

культурами бактерий, полученных от госпитализированных пациентов или лиц со сложной комбинированной инфекцией, и, соответственно, могут неточно прогнозировать популяционную восприимчивость у женщин с острым циститом, в которой показатели резистентности, как правило, ниже [26].

Тем не менее уровни резистентности неуклонно растут, в том числе среди штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL). Увеличение числа штаммов, продуцирующих ESBL, описано у пациентов с острым простым циститом во всем мире [27, 28]. В частности, сообщения о специфическом штамме *E. coli*, тип последовательности 131 (ST131), появились во всём мире как об основной причине устойчивости к фторхинолону у ESBL-продуцирующих *E. coli* [29].

По результатам нашего исследования наибольшей активностью *in vitro* в отношении *E. coli* обладает фосфомицина трометамол (нет резистентных штаммов), высокой активностью – цефазолин (4,5% резистентных штаммов), цефуроксим (3,4%), цефотаксим (1,7%), амоксициллин/клавуланат (3,4%), нитрофурантоин (4,3%), гентамицин (4,3%). При этом выявлена высокая резистентность *Escherichia coli* к ампициллину (31,6% резистентных штаммов) и к оксациллину (47,8%). Таким образом, терапию указанными препаратами следует считать нерациональной, однако, по нашим данным, незащищённые пенициллины и их производные остаются до настоящего времени наиболее часто назначаемыми в России препаратами для лечения инфекций нижних мочевыводящих путей.

Клиническая картина

Классические клинические проявления цистита состоят из дизурии, учащённого мочеиспускания, императивных позывов к мочеиспусканию и надлобковой боли [30]. Также часто наблюдается гематурия [4].

Симптомы цистита иногда могут быть стёртыми и неоднозначными, особенно у пожилых женщин. У данного контингента может быть ряд неспецифических симптомов (таких как хроническая дизурия или недержание мочи), которые имитируют симптомы цистита. Систематический обзор исследований, оценивающих диагностику инфекций МВП у людей старше 65 лет, показал, что такие симптомы, как хроническая никтурия, недержание мочи и нарушение мочеиспускания, достаточно распространены и неспецифичны для ИМП [31].

Точно так же у ослабленных пациентов многие симптомы, такие как слабость и изменение функционального статуса МВП, часто приписывают к ИМП, но данные дообследования свидетельствуют о том, что они не являются предикторами бактериурии или цистита. В одном когортном исследовании среди жителей дома престарелых получены данные о симптомах ИМП: среди клинических признаков, которые приписывались априори к ИМП (включая изменение походки, измене-

ние функционального статуса, появление лихорадки или озноба), только острая дизурия и изменение характеристик мочи (макрогематурия, изменение в цвете или запахе) имели лабораторное подтверждение инфекционного характера. Однако изменение психического статуса у обследованных пациентов было связано с наличием как пиурии, так и бактериурии [32].

Вместе с тем другие исследования, которые изучали сопутствующие заболевания, не обнаружили никакой связи между бактериурией у престарелых пациентов и изменениями их психического статуса (такими как повышенное беспокойство, замешательство или агрессия) [33]. У пациентов с бактериурией, по-видимому, нет связи между этими неспецифическими изменениями психического статуса и мочевыми маркерами воспаления (интерлейкин-6, или IL-6) [34]. Кроме того, лечение бактериурии у пациентов с острым бредом или неспецифическими симптомами нарушения общего состояния не было связано с улучшением психического или функционального статуса (но ассоциировалось с *Clostridium difficile*), о чём свидетельствуют результаты исследования М. Dasgupta и соавт. (2017).

Хотя мутность или зловонность мочи могут быть связаны с бактериурией, как показано в исследовании университета Нью-Хейвена под руководством М. Juthani-Mehta и соавт. (2009), пока нет доказательств относительно целесообразности лечения пациентов с этими жалобами до появления классических симптомов цистита. Цвет и запах мочи зависят от приёма определённых продуктов, обезвоживания и от других неинфекционных факторов. Таким образом, увеличение потребления жидкости и тщательное наблюдение являются разумными подходами к пациентам, которые жалуются на изменения запаха или цвета мочи.

Лихорадка, озноб, боли и судороги в мышцах и другие признаки системного заболевания несовместимы с диагнозом острого цистита и могут свидетельствовать о пиелонефрите или другом осложнении инфекции МВП.

Диагностика

Острый цистит следует заподозрить у женщин с симптомами дизурии, учащённого мочеиспускания или императивными позывами и/или надлобковой болью, особенно при отсутствии вагинальных симптомов (например, вагинального зуда или синдрома влагалищных выделений). Вероятность цистита составляет более 50% у женщин с любым из этих симптомов и более 90% у женщин с дизурией и учащённым мочеиспусканием без симптомов влагалищных выделений или раздражения наружных половых органов [30].

Пациентку следует спросить об эпизодах лихорадки/озноба и боли в боку. Физический осмотр не требуется для постановки диагноза. Гинекологический осмотр проводится, если присутствуют симптомы или признаки, указывающие на вагинит или уретрит. При

лихорадке (выше 37,7°C) и наличии других признаков или симптомов системного заболевания (озноба, ухудшения общего состояния, выраженной усталости или недомогания), болей в боку, пациент должен быть оценён с позиции наличия у него осложнённой инфекции МВП или восходящего инфицирования.

Для большинства женщин с подозрением на острый цистит, особенно с классическими симптомами, для постановки диагноза никаких дополнительных исследований не требуется.

Однако у женщин, у которых есть клинические признаки, которые неоднозначно указывают на цистит (например, симптомы атипичного мочеиспускания), анализ мочи является необходимым в диагностическом отношении, поскольку отсутствие пиурии свидетельствует не в пользу цистита. Ряд таких симптомов, как неконтролируемое мочеиспускание, недержание, макрогематурия, хроническая никтурия, недомогание и мутная или зловонная моча, не являются специфическими для цистита и не должны быть показанием к регулярному исследованию мочи для исключения цистита [35].

Культуральное исследование мочи с определением чувствительности, как правило, не требуется у женщин с острым циститом, но должно выполняться у пациентов, которые подвержены риску инфицирования устойчивыми микроорганизмами. Также культуральное исследование рекомендуется у пациентов с факторами риска развития инфекций, например, у пациентов с урологическими аномалиями, находящихся в условиях иммунокомпрометирования или плохо контролируемого сахарного диабета, независимо от других факторов риска развития резистентности.

Тесты на беременность должны быть предложены женщинам детородного возраста, когда нет возможности исключить беременность по данным опроса и при планировании антибиотикотерапии, например фторированными хинолонами.

Исследование крови считается нерациональным у пациентов с острым циститом.

Анализ мочи для оценки пиурии является главным лабораторным диагностическим тестом для ИМП. Этот тест не является обязательным у женщин с типичными симптомами острого цистита (у которых диагноз может быть поставлен только по симптомам), но он может быть полезен в случаях, когда клинические симптомы не являются типичными. Пиурия присутствует почти у всех женщин с острым циститом; её отсутствие предполагает альтернативный диагноз (Wilson M.L. и соавт., 2004).

Наиболее точным методом оценки пиурии является исследование мочи по Нечипоренко; аномальным результатом является 10 и более лейкоцитов/мкл. Однако этот лабораторный тест обычно не является рутинным. Наличие гематурии – полезный диагностический симптом, поскольку гематурия часто сопровождает ИМП, но нехарактерна для уретрита или вагинита. Однако

гематурия не является предиктором осложнённой инфекции и не изменяет подход к терапии.

Dipsticks (тест-полоски) представляют собой коммерческие экспресс-полоски, с помощью которых обнаруживают присутствие лейкоцитарной эстеразы (фермента, высвобождаемого лейкоцитами, отражающими пиурию) и нитрита (что характеризует присутствие бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, которые превращают нитрат мочевины в нитрит).

Клинический диагноз острого цистита, как уже указывалось выше, не представляет сложностей и включает такие классические признаки и симптомы, как дизурия, учащённое мочеиспускание, императивные позывы и/или надлобковая боль. Для женщин с атипичными симптомами диагноз подтверждается наличием пиурии и бактериурии в общем анализе мочи и/или культуральном исследовании.

Бактериурия с пиурией или без неё при отсутствии каких-либо симптомов ИМП называется бессимптомной бактериурией и обычно не требует лечения у небеременных женщин, а у пациентов с катетером/стентом/нефростомой или у которых производятся какие-либо урологические манипуляции, решение принимается индивидуально с позиции осложнённого течения ИМП.

Определение микробной этиологии

Каузативные микроорганизмы и их профили чувствительности у женщин с острым циститом часто предсказуемы, поэтому обычные методы лечения обычно эффективны и не требуют бактериологической верификации. Однако, учитывая увеличение распространённости резистентности к противомикробным препаратам среди уропатогенов, получение культуры мочи перед началом терапии оправданно у пациентов с наличием факторов риска развития резистентности к противомикробным препаратам, а также у пациентов с риском развития осложнений (например, у тех, кто имеет урологические аномалии, плохо компенсированный сахарный диабет или находится в условиях иммунодепрессии).

Если в лабораторию направляют даже «нечистую» культуру мочи, клиницист должен адекватно оценить количественные показатели *E. coli*: если она высевается по меньшей мере до 10³ КОЕ/мл, то скорее всего речь идёт об ИМП. *E. coli* не следует интерпретировать как контаминацию, если она определяется в смешанной культуре среди других бактерий, поскольку практически любой рост *E. coli* в средней порции мочи у пациента с симптомами ИМП отражает обсеменение мочевого пузыря, по данным T.M. Hooton и соавт. [12]. Рост других организмов, которые обычно считаются «загрязняющими» штаммами, то есть контаминацией (лактобактерии, энтерококки, стрептококки группы В и несапрофитные коагулазоотрицательные стафилококки), можно рассматривать как этиологически значимый, если они обнаруживаются в моче с высоким титром и в монокультуре.

Дифференциальная диагностика

Целый ряд инфекционных и неинфекционных процессов могут вызывать симптомы дизурии, учащённого мочеиспускания, императивных позывов к мочеиспусканию, надлобную боль и/или гематурию (Gupta K., Trautner B., 2012):

- Вагинит. У женщин с дизурией наличие обильных выделений из влагалища и/или запаха, зуда, диспареунии при отсутствии учащённого или императивного мочеиспускания должно побуждать к рассмотрению вагинита. Причины вагинита могут быть обусловлены дрожжеподобными грибами, трихомонадами, кишечной флорой, а также дисбиотическим процессом – бактериальным вагинозом.
- Уретрит. Оценка уретрита оправдана у сексуально активных женщин с дизурией, особенно при наличии пиурии в первой порции мочи, но без бактериурии. Развитие уретрита у женщин может быть обусловлено хламидиями, гонококком, трихомонадами, грибами рода *Candida*, вирусом простого герпеса, а также может быть вызвано причинами неинфекционного генеза, такими как противозачаточный гель.
- Синдром болезненного мочевого пузыря, или интерстициальный цистит. Это состояние обычно сопровождается уменьшением ёмкости мочевого пузыря и не имеет инфекционной природы. Данный диагноз – это диагноз исключения, который правомочен у женщин с постоянным дискомфортом, связанным с мочеиспусканием: симптомами дизурии, учащённым и/или императивным мочеиспусканием, но без каких-либо признаков ИМП или других идентифицируемых причин (например, новообразования).
- Гиперактивный мочевой пузырь. Основным симптомом гиперактивного мочевого пузыря является императивность мочеиспускания, которая может сочетаться с учащённым мочеиспусканием и никтурией. Причиной недержания мочи могут стать психологические нарушения, депрессия, социальная дезадаптация и в ряде случаев сексуальная дисфункция [36, 37].
- Воспалительные заболевания органов малого таза. В этом случае тазовые боли и боли в нижних отделах живота сопровождаются лихорадкой, однако это не исключает присутствия дизурии. Признаки слизисто-гнойных эндоцервикальных выделений или болезненность тракций за шейку матки при гинекологическом осмотре указывают на воспалительные заболевания органов малого таза.

Антибактериальная терапия

Выбор антибактериального препарата при остром цистите зависит от риска наличия грамотрицательного микроорганизма с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) как главного фактора неэффективности эмпирической антибактериальной терапии.

Потенциально пациентов с острым циститом можно рассматривать с позиции высокого риска наличия у

них грамотрицательного MDR-микроорганизма, если у них за последние 3 мес отмечены:

- грамотрицательный микроорганизм с MDR (то есть невосприимчивый по меньшей мере к 1 препарату в 3 или более классах противомикробных препаратов, в том числе если определялись штаммы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра – ESBL);
- стационарное пребывание в медицинском учреждении (например, больнице, доме престарелых, в больнице с длительным сроком пребывания);
- использование фторхинолона, триметоприма/сульфаметоксазола или бета-лактаминового антибактериального препарата широкого спектра действия (например, цефалоспорины III или более позднего поколения);
- путешествие в страны мира с высокими показателями MDR-микроорганизмов (например, Индия, Израиль, Испания, Мексика).

Низкий риск резистентности

Для пациентов, у которых нет факторов риска развития грамотрицательной MDR-инфекции, лечащим врачом должен быть выбран один из антимикробных препаратов первой линии: нитрофурантоин, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфомицин или пивмециллин (в России не зарегистрирован).

Препараты первой линии

Предпочтительными препаратами для эмпирической терапии острого простого цистита являются нитрофурантоин, триметоприм/сульфаметоксазол и фосфомицин. Выбор этих препаратов обусловлен оптимальным балансом между эффективностью и побочными эффектами (включая риск развития антибиотикорезистентности), с учётом американских и европейских клинических рекомендаций 2011 г. по лечению острого неосложнённого цистита и пиелонефрита у женщин, под редакцией K. Gupta и B. Trautner. Эти препараты являются однотипными с точки зрения их эффективности и возможности развития побочных эффектов, однако оптимальный антимикробный препарат в одной области может отличаться от такового в другой, в зависимости от данных локальной резистентности.

Как указывалось выше, по результатам фармакоэпидемиологического исследования, проведённого нами в Москве, наибольшей активностью *in vitro* в отношении *E. coli* обладает фосфомицин трометамол (0% резистентных штаммов), высокой активностью – цефазолин (4,5%), цефуроксим (3,4%), цефотаксим (1,7%), амоксициллин/клавуланат (3,4%), нитрофурантоин (4,3%) и гентамицин (4,3%).

Таким образом, выбор между ними должен быть индивидуализирован на основе анализа данных о локальной резистентности, особенностей пациента (аллергия, переносимость, ожидаемая приверженность к терапии), доступности и стоимости курса лечения.

Если ко всем перечисленным препаратам сохраняется чувствительность по данным культурального ис-

следования мочи, мы предлагаем к применению нитрофурантоин или триметоприм/сульфаметоксазол, а не фосфомицин или пивмециллинам. Поскольку фосфомицин сохраняет активность против многих штаммов с MDR, то его частое применение может приводить к увеличению скорости роста резистентности, поэтому фосфомицин предпочтительно резервировать для MDR-инфекции или случаев, когда другие препараты первой линии не могут быть использованы. Пивмециллинам несколько менее эффективен, но обычно используется в Европе из-за низкого риска развития резистентности.

Дозировка, ожидаемая эффективность и дополнительные сведения о препаратах

- Моногидрат нитрофурантоина дозируется по 100 мг перорально 2 раза в день в течение 5 дней. Рандомизированные исследования демонстрируют 79–92% клинического выздоровления при использовании 5–7-дневного курса лечения с формированием минимальной устойчивости [38]. Более высокие показатели неудач при лечении острого цистита отмечены при применении более коротких курсов [39]. Нитрофурантоин имеет минимальный потенциал к формированию резистентных штаммов; его применения следует избегать, если есть подозрение на острый пиелонефрит или если клиренс креатинина составляет менее 30 мл/мин. Клинические исследования показали, что препарат эффективен и безопасен при лёгкой форме почечной недостаточности даже у пожилых женщин [40].
- Ко-тримоксазол (Trimethoprim/sulfamethoxazole) выпускается как двухкомпонентный препарат (160/800 мг), он применяется перорально 2 раза в день в течение 3 дней. Рандомизированные исследования показывают 79–100% клиническую эффективность 3–7-дневного курса лечения [41]. Эмпирического использования триметоприм/сульфаметоксазола следует избегать, если известно, что распространённость локальной резистентности превышает 20% [42, 43].
- Фосфомицин: 3 г порошка растворяют в небольшом количестве воды (50–75 мл) и принимают в виде разовой пероральной дозы за 2 часа до еды или после неё. В одном рандомизированном исследовании сообщалось о клиническом излечении более 91% пациентов и высокой скорости развития антибактериального эффекта, аналогичной таковой у нитрофурантоина [44]; данный метаанализ не показал различий в скоростях излечения между фосфомицином и другими препаратами, включая фторхинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол и нитрофурантоин. Однако в последующем открытом исследовании однофазное применение фосфомицина приводило к более низкому клиническому (58% против 70%) и микробиологическому показателям (63% против 74%) по сравнению с нитрофурантоином, назначаемым 3 раза в день в течение 5 дней [45]. Более низкие,

чем ожидалось, клинические успехи в обеих группах могут быть результатом оценки эффективности препарата, используемой в этом исследовании (полное разрешение признаков и симптомов ИМП, а не улучшение признаков и симптомов, как в других исследованиях). Определение чувствительности к фосфомицину обычно не проводится в большинстве микробиологических лабораторий. Фосфомицин также не следует применять, если есть подозрение на острый пиелонефрит.

- Пивмециллинам (Pivmecillinam) применяют в дозе 400 мг перорально 2 раза в день в течение 5–7 дней. Клиническая эффективность, зарегистрированная в рандомизированных исследованиях (55–82%), ниже, чем у других препаратов первой линии, однако данный препарат имеет минимальный потенциал к формированию антибиотикорезистентных штаммов [46]. Пивмециллинам – это пенициллин с расширенным грамотрицательным спектром, используемый только для лечения инфекции мочевыводящих путей. Он недоступен в России и США, но считается предпочтительным во многих скандинавских странах из-за низких показателей локальной резистентности [47]. Использование пивмециллинама также следует избегать, если есть подозрение на острый пиелонефрит.

Данные антимикробные варианты и предлагаемые курсы лечения острого цистита одинаковы для женщин всех возрастных групп с острым циститом. Систематический обзор клинических исследований M. Lutters и соавт. (2008), оценивающий эффективность лечения острого цистита у женщин старше 65 лет, продемонстрировал, что оптимальные схемы являются такими же, как и рекомендованные для молодых женщин; более короткие курсы (3–6 дней) привели к таким же результатам лечения, как и более продолжительные (7–14 дней). Однако поскольку в эти исследования не были включены женщины с анатомическими аномалиями мочевого тракта, иммунодефицитными состояниями или плохо контролируемым сахарным диабетом, разумно использовать более длительную терапию (например, 7 дней) у женщин с отягощающими факторами.

Если существует диагностическая неопределённость в дифференциации острого цистита и начинающегося острого пиелонефрита, рекомендуется лечить пациента как с инфекцией верхних МВП (которая включает пиелонефрит). В частности, следует избегать использования нитрофурантоина, фосфомицина и пивмециллинама, поскольку они не достигают адекватных концентраций в почечной ткани.

Альтернативные варианты применения противомикробных препаратов

Если какие-либо факторы (такие как аллергия или высокий риск наличия резистентных штаммов) исключают использование вышеуказанных противомикробных препаратов первой линии, предпочтительными являются пероральные бета-лактамы (кроме пивмецил-

линама), и если бета-лактамы не могут использоваться, фторхинолоны (однако они запрещены к применению у беременных).

Приемлемые бета-лактамы препараты включают амоксициллин/клавуланат (500 мг 2 раза в день), цефподоксим (100 мг 2 раза в день), цефдинир (300 мг 2 раза в день) и цефадроксил (500 мг 2 раза в день), каждый в течение 5–7 дней. Более короткий курс не является адекватным [48]. Другие бета-лактамы, такие как цефалексин (500 мг 2 раза в день), менее изучены, но могут быть приемлемыми. По нашим данным, а также по результатам исследований западных коллег [20], ампициллин или амоксициллин не следует использовать для эмпирического лечения, учитывая высокую распространённость резистентности к этим агентам. В общем, бета-лактамы являются препаратами второй линии, потому что они менее эффективны и имеют больше потенциальных побочных эффектов, чем другие противомикробные средства при лечении ИМП [49].

В нашем исследовании при проведении антибиотикотерапии неосложнённой инфекции нижних МВП сравнивалась эффективность однократного применения 3 г фосфомицина трометамола (35 пациенток) и курса аугментина (амоксициллин/клавуланата) внутрь по 375 мг 3 раза в сутки в течение 7 дн (47 пациенток). Согласно полученным данным, оба препарата обладают высокой микробиологической эффективностью: фосфомицина трометамол – 100% и аугментин – 93,6%. После бактериологического контроля образца мочи, проведённого в течение первых суток после завершения курса терапии, у 6,4% пациенток, принимавших аугментин, отмечена персистенция микроорганизма в мочевых путях. В группе пациенток, принимавших фосфомицина трометамол, ни одного случая персистенции микроорганизма не отмечено, а также не зафиксировано каких-либо побочных явлений. В то же время среди пациенток, принимавших аугментин, наблюдались различные побочные явления в виде тошноты, чувства тяжести, болей в желудке и диареи. Также стоит отметить, что лечение фосфомицином сопровождается высокой комплаентностью и имеет более низкую стоимость по сравнению с терапией аугментином (в 1,5 раза).

Если бета-лактамы не могут быть использованы (например, из-за аллергии), то приём ципрофлоксацина (250 мг 2 раза в день или 500 мг/сут пролонгированного высвобождения) или левофлоксацина (250 мг ежедневно), каждый в течение 3 дней, является разумным альтернативным вариантом. К другим, менее часто используемым эффективным фторхинолонам, относятся офлоксацин и норфлоксацин. Моксифлоксацин достигает более низких концентраций, чем другие фторхинолоны, и его не следует использовать. Несколько рандомизированных исследований показали, что фторхинолоны очень эффективны для лечения острого цистита и что они более эффективны, чем бета-лактамы [50–52]. Однако увеличение темпов роста резистентно-

сти снижает эффективность данного класса антибактериальных препаратов. Кроме того, из-за высокого риска развития побочных системных эффектов при лечении острого цистита использовать фторхинолоны следует только в том случае, если нельзя применить другие препараты (например, бета-лактамы). По рекомендациям FDA 2016 г. фторхинолоны должны быть зарезервированы для более тяжёлых инфекций, чем острый цистит. Если используются фторхинолоны, пациент должен быть осведомлён о редких, но потенциально серьёзных побочных эффектах со стороны скелетно-мышечной и нервной систем.

Если нет возможности использовать какой-либо препарат первой линии, бета-лактамы или фторхинолоны, рекомендуется произвести бактериологическое исследование образца мочи с определением спектра антибиотикочувствительности и на основании этого выбрать антимикробный препарат. Исследования, включавшие женщин с острым циститом без сопутствующих заболеваний, показали, что в подобной ситуации отложить антимикробную терапию до тех пор, пока не будут получены результаты культурального исследования, является безопасной стратегией [53]. В данной ситуации до начала приёма противомикробных препаратов в качестве симптоматической терапии могут быть использованы анальгетики.

Высокий риск резистентности

Для пациентов, у которых есть факторы риска развития MDR в отношении грамотрицательной флоры, рекомендуется сначала получить культуру мочи и определить восприимчивость уропатогенов к антибактериальным препаратам. Для эмпирического лечения могут быть использованы пероральные препараты: моногидрат нитрофурантоина (100 мг перорально 2 раза в день в течение пяти дней), фосфомицин (3 г порошка, растворённого в воде, в виде разовой дозы) или, если имеется, пивмециллином (400 мг перорально 2 раза в день в течение 5–7 дней), если у пациента нет бактериологического заключения с документально подтверждённой резистентностью к этим препаратам за предыдущие 3 мес. Если все перечисленные препараты первой линии удовлетворяют критериям чувствительности и не противопоказаны пациентам по индивидуальным данным (аллергия, непереносимость), мы предлагаем применять нитрофурантоин. Мы предпочитаем резервировать использование фосфомицина для документированных грамотрицательных инфекций MDR или если нитрофурантоин не продемонстрировал эффективность на эмпирическом этапе, а пивмециллином не удовлетворяет критериям чувствительности. В США резистентность ко всем пероральным препаратам до сих пор редко встречается среди амбулаторных пациентов с циститом, ассоциированным с *E. coli*.

Клинические исследования демонстрируют, что нитрофурантоин, фосфомицин и пивмециллином по-прежнему сохраняют активность против некоторых

MDR-микроорганизмов, включая штаммы, продуцирующие ESBL [54, 55]. В качестве примера, в исследовании случай-контроль (Rodríguez-Baño J. et al., 2008), в котором участвовали 113 пациентов с ИМП, продуцирующими ESBL, у *E. coli* не было обнаружено резистентности к фосфомицину, а показатели клинической эффективности оказались достаточно высокими (93%).

Стратегия борьбы с резистентностью к антимикробным препаратам

Учитывая, что терапия острого цистита связана с возрастанием частоты резистентности к противомикробным препаратам и имеет низкий риск восходящего инфицирования у пациентов без сопутствующих факторов риска, особый интерес представляют стратегии лечения острого цистита без применения антимикробных препаратов (например, использование противовоспалительных препаратов или применение отсроченного лечения), но данная тактика требует дальнейшего изучения до официальных рекомендаций об альтернативных путях лечения.

В исследовании I. Gágyor и соавт. (2015) женщины с острым циститом без факторов риска развития осложнений ($n = 241$) рандомизированно получали ибупрофен (400 мг 3 раза в день в течение 3 дней); при оценке результатов лечения выявлено более длительное сохранение симптомов по сравнению с теми, кто получал фосфомицин в виде одной дозы 3 г.

В группе женщин, получавших ибупрофен, пациентам чаще требовалась дополнительная терапия противомикробными препаратами, а в последующем наблюдении они имели более высокий уровень серьёзных побочных эффектов, включая пять случаев пиелонефрита (2%) по сравнению с одним случаем (0,4%) в группе фосфомицина. Аналогичные результаты обнаружены в исследовании, сравнивающем применение диклофенака и норфлоксацина [56]. Таким образом, противовоспалительные агенты изолированно не могут быть рекомендованы в качестве первоначального подхода к лечению острого цистита.

Симптоматическая терапия

Симптомы острого цистита должны нивелироваться на фоне антимикробной терапии в течение 48 ч. Фактически дизурия обычно уменьшается в течение нескольких часов после начала антимикробной терапии [57]. Однако у некоторых пациентов с тяжёлой дизурией для облегчения дискомфорта может быть использовано обезболивающее средство для мочеиспускания, такое как феназопиридин (3 раза в день), – анальгетик, применяемый при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря и мочевыводящих путей. Феназопиридин выводится с мочой, он вызывает местный обезболивающий эффект путём воздействия на слизистую оболочку мочевыводящего тракта. Возможным механизмом действия препарата является неизбирательное ингибирование циклооксигеназы. Обычно достаточно двухдневного курса, пока разовьётся ответ на антимик-

робную терапию. Феназопиридин не следует использовать более длительно, поскольку он может стирать симптомы, требующие клинической оценки.

Пациенты с урологическими нарушениями

Во многих случаях у пациентов с функциональными или анатомическими нарушениями мочевыводящих путей (например, с наличием постоянного катетера, стриктуры уретры, нейрогенного мочевого пузыря, нефролитиаза) имеются системные симптомы (такие как лихорадка или вегетативная дисрефлексия), и данная категория пациентов при наличии ИМП ведётся как имеющая сложную форму ИМП.

Кроме того, у данного контингента пациентов могут быть оправданы другие меры лечения в дополнение к антибактериальной терапии. К ним относятся более частая прерывистая катетеризация, удаление постоянного катетера для получения культуры мочи (особенно если он находился дольше 1–2 недель).

Последующее наблюдение

Последующие культуральные исследования мочи не требуются пациентам с острым циститом, симптомы которого разрешаются на фоне противомикробных препаратов.

Пациенты с персистирующими симптомами острого цистита после 48–72 ч от начала эмпирической антимикробной терапии или имеющие рекуррентную симптоматику в течение нескольких недель после окончания лечения должны пройти дополнительное обследование для выявления других потенциально опасных состояний, которые могут вызывать эти симптомы. Это обследование включает в себя культуральное исследование мочи, а последующее эмпирическое лечение должно проводиться другим противомикробным препаратом. Последующая рациональная антибактериальная терапия должна быть адаптирована к профилю резистентности выделенного возбудителя. Если симптомы сохраняются при установлении соответствующей антимикробной терапии, урологическая оценка и рентгенографическая визуализация (как правило, с помощью компьютерной томографии) являются оптимальными для оценки анатомических аномалий, которые могут влиять на эффективность проводимой антимикробной терапии.

Заключение

- Острый неосложнённый цистит – проявление острой инфекции нижних мочевыводящих путей, которая ограничивается только мочевым пузырем. Такие инфекции не имеют признаков или симптомов, указывающих на наличие инфекции, выходящей за пределы мочевого пузыря.
- *Escherichia coli* – наиболее частый этиологический фактор острого цистита, при этом цистит также может быть вызван другими видами семейства *Enterobacteriaceae*, такими как *Klebsiella pneumoniae*

и *Proteus mirabilis*, и другими бактериями, например *Staphylococcus saprophyticus*. Микробный спектр возбудителей цистита у пациентов с недавними курсами антимикробных препаратов может быть более широким и включать другие грамотрицательные бактерии (например *Pseudomonas*), энтерококки и стафилококки.

- Об увеличении скорости развития резистентности к уропатогенам сообщалось во всем мире. Факторы риска формирования резистентных штаммов включают недавнее использование противомикробных препаратов, поездки в некоторые районы мира, где распространены организмы с множественной лекарственной устойчивостью (MDR).
- Классические клинические проявления цистита состоят из дизурии, учащённого мочеиспускания, императивных позывов к мочеиспусканию и надлобковой боли. Симптомы цистита могут быть стёртыми у пожилых или ослабленных женщин, у которых также может быть ряд неспецифических урологических симптомов (таких как хроническая дизурия или недержание мочи), что может имитировать симптомы цистита.
- У женщин с классическими симптомами цистита не требуется дополнительное обследование для постановки диагноза. У женщин с атипичными симптомами диагноз подтверждается наличием пиурии и бактериурии в анализе мочи и/или культуральном исследовании. Хроническая никтурия, хроническое недержание, слабость и недомогание, мутная или зловонная моча — это неспецифические признаки, которые не должны побуждать врача к регулярному взятию образцов мочи для исключения цистита.
- Выбор антимикробного препарата при остром цистите зависит от вероятности инфицирования грамотрицательным штаммом с MDR. Перед началом терапии бактериологическое исследование мочи рекомендовано пациентам, у которых есть факторы риска развития резистентности к противомикробным препаратам или более серьёзная инфекция (например, тем, у кого имеются урологические аномалии, иммунодефицитные состояния или плохо контролируемый сахарный диабет).
- Для пациентов, у которых нет факторов риска инфицирования грамотрицательной инфекцией с MDR, антимикробные агенты первой линии включают моногидрат нитрофурантоина (100 мг 2 раза в день в течение 5 дней), Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), пролонгированная форма (160/800 мг 2 раза в день в течение 3 дней), фосфомицин (3 г порошка, растворённого в воде, в виде разовой дозы) или пивмециллином (400 мг 2 раза в день в течение 5–7 дней). Препаратом выбора в данном случае мы считаем нитрофурантоин или триметоприм/сульфаметоксазол, а не фосфомицин или пивмециллин (класс доказательности 2C).
- При лечении цистита препаратом выбора должен

быть уросептик, а не антимикробный препарат системного действия. Этому критерию удовлетворяют нитрофурантоин, Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), фосфомицин и пивмециллин, так как они создают максимальные концентрации в нижних мочевыводящих путях в отличие от бета-лактамов, цефалоспоринов и фторхинолонов.

- Пероральные бета-лактамы — подходящие альтернативные варианты для тех, кто не может использовать какие-либо антимикробные препараты первой линии. Если бета-лактамы не могут быть применены, альтернативным выбором являются фторхинолоны; однако они должны быть зарезервированы для более серьёзных инфекций, чем острый цистит, из-за риска развития побочных системных эффектов.
- Для пациентов с факторами риска развития грамотрицательной MDR-инфекции пероральные препараты включают моногидрат нитрофурантоина (100 мг перорально 2 раза в день в течение 5 дней), фосфомицин (3 г порошка, растворённого в воде, в виде разовой дозы) или, если имеется, пивмециллин (400 мг перорально 2 раза в день в течение 5–7 дней), если у пациента нет подтверждения нахождения штаммов с резистентностью к этим препаратам в течение предшествующих 3 мес. Если все эти варианты антимикробной терапии идентичны, основаны на данных обследования пациентов, местных данных резистентности и предшествующих посевах мочи, мы предлагаем использовать нитрофурантоин (класс доказательности 2C).
- При отсутствии клинического эффекта от проводимой эмпирической антибактериальной терапии необходимо проведение культурального исследования с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Антимикробная терапия может быть отсрочена до тех пор, пока не будет выбран препарат, основанный на результатах тестирования культуры и определения резистентности. В подобных случаях острого цистита у женщин без сопутствующих заболеваний отсрочка антибактериальной терапии до получения результатов культурального исследования является безопасной стратегией. Однако если есть опасения относительно отсрочки антибактериальной терапии (например, из-за выраженности симптомов или факторов риска развития более серьёзной инфекции), возможно использование для терапии цистита другого препарата, который не был выбран, например, из-за потенциальной возможности инфицирования резистентным штаммом.
- Пациенты с острым простым циститом при наличии анатомофункциональных аномалий мочевого тракта (таких как постоянный катетер, уретральный стент, нейрогенный мочевой пузырь, нефролитиаз) должны наблюдаться как имеющие осложнённую ИМВ. Кроме того, для них более длительный период антимикробной терапии является более подходя-

щим, так как более короткие курсы у таких пациентов менее эффективны.

- У пациентов с персистирующими симптомами инфекции после 48–72 ч от начала эмпирической антимикробной терапии или имеющих повторяющиеся симптомы в течение нескольких недель после окончания лечения должно быть произведено культуральное исследование мочи с определением спектра антибиотикорезистентности. Если симптомы сохраняются при проведении рациональной антимикробной терапии на основании данных бактериологического исследования, то необходима рентгенографическая визуализация для оценки анатомических аномалий МВП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 6–57 см. REFERENCES)

3. Материалы международного симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных». М.; 1999.
4. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2004; 6 (3): 176–8.
5. Капительный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2015; 2 (4): 10–9.

REFERENCES

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2014; 28:1.
2. Schappert S.M., Rechtsteiner E.A. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital. Health Stat. Series 13*. 2011; (169): 1.
3. *Materials of the International Symposium «Urinary Tract Infections in Outpatients» [Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma «Infektsii mochevyvodyashchikh putey u ambulatornykh bol'nykh»]*. Moscow; 1999. (in Russian)
4. Nikonov A.P., Astsaturova O.R. Infections in obstetrics and gynecology. Practical guidance on diagnosis and antimicrobial chemotherapy. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya*. 2004; 6 (3): 176–8. (in Russian)
5. Kaptil'nyy V.A. Urinary tract infection during pregnancy. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2015; 2 (4): 10–9. (in Russian)
6. Hooton T.M., Scholes D., Hughes J.P. et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 468.
7. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L. et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 20.
8. Czaja C.A., Scholes D., Hooton T.M., Stamm W.E. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45: 273.
9. Echols R.M., Tosiello R.L., Haverstock D.C., Tice A.D. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29:113.
10. Hooton T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1028.
11. Gupta K., Trautner B. In the clinic. Urinary tract infection. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156:ITC3.
12. Hooton T.M., Roberts P.L., Cox M.E., Stapleton A.E. Voided mid-stream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1883.
13. Khawcharoenporn T., Vasoo S., Singh K. Urinary tract infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae: prevalence and risk factors in a Chicago Emergency Department. *Emerg. Med. Int.* 2013; 2013: 258517. doi: 10.1155/2013/258517

14. Killgore K.M., March K.L., Guglielmo B.J. Risk factors for community-acquired ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38:1148.
15. Walker E., Lyman A., Gupta K., et al. Clinical management of an increasing threat: outpatient urinary tract infections due to multidrug-resistant uropathogens. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63: 960.
16. Smithson A., Chico C., Ramos J., et al. Prevalence and risk factors for quinolone resistance among *Escherichia coli* strains isolated from males with community febrile urinary tract infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31: 423.
17. Linsenmeyer K., Strymish J., Gupta K. Two simple rules for improving the accuracy of empiric treatment of multidrug-resistant urinary tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59: 7593.
18. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2003; 22 Suppl 2: 49.
19. Kahlmeter G., ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51: 69.
20. Naber K.G., Schito G., Botto H., et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur. Urol.* 2008; 54:1164.
21. Zhanel G.G., Hisanaga T.L., Laing N.M., et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2006; 27: 468.
22. Sanchez G.V., Master R.N., Karlowsky J.A., Bordon J.M. In vitro antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56: 2181.
23. Swami S.K., Liesinger J.T., Shah N., et al. Incidence of antibiotic-resistant *Escherichia coli* bacteriuria according to age and location of onset: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87: 753.
24. Gupta K., Hooton T.M., Miller L. Uncomplicated UTI IDSA Guideline Committee. Managing uncomplicated urinary tract infection—making sense out of resistance data. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53: 1041.
25. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2003; 17: 243.
26. Miller L.G., Tang A.W. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79:1048.
27. Paterson D.L. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38 Suppl. 4: S341.
28. Schito G.C., Naber K.G., Botto H., et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009; 34: 407.
29. Lautenbach E. Editorial commentary: flying under the radar: the stealth pandemic of *Escherichia coli* sequence type 131. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57: 1266.
30. Bent S., Nallamothu B.K., Simel D.L., et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *J. Am. Med. Assoc.* 2002; 287:2701.
31. Mody L., Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *J. Am. Med. Assoc.* 2014; 311:844.
32. Juthani-Mehta M., Quagliarello V., Perrelli E., et al. Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents: a cohort study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57: 963.
33. Sundvall P.D., Ulleryd P., Gunnarsson R.K. Urine culture doubtful in determining etiology of diffuse symptoms among elderly individuals: a cross-sectional study of 32 nursing homes. *BMC Fam. Pract.* 2011; 12: 36.
34. Sundvall P.D., Elm M., Ulleryd P., et al. Interleukin-6 concentrations in the urine and dipstick analyses were related to bacteriuria but not symptoms in the elderly: a cross sectional study of 421 nursing home residents. *BMC Geriatr.* 2014; 14: 88.
35. Nace D.A., Drinka P.J., Crnich C.J. Clinical uncertainties in the approach to long-term care residents with possible urinary tract infection. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014; 15:133.
36. Coyne K.S., Sexton C.C., Vats V. et al. National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. *Urology*. 2011; 77: 1081.
37. Sand P.K., Goldberg R.P., Dmochowski R.R. et al. The impact of the overactive bladder syndrome on sexual function: a preliminary report from the Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in

- Overactive Bladder with Oxybutynin trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195: 1730.
38. Gupta K., Hooton T.M., Roberts P.L., Stamm W.E. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 2207.
39. Hooton T.M., Winter C., Tiu F., Stamm W.E. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *J. Am. Med. Assoc.* 1995; 273: 41.
40. Singh N., Gandhi S., McArthur E., et al. Kidney function and the use of nitrofurantoin to treat urinary tract infections in older women. *Can. Med. Assoc. J.* 2015; 187: 648.
41. Arredondo-García J.L., Figueroa-Damián R., Rosas A., et al. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54: 840.
42. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2003; 17: 243.
43. Raz R., Chazan B., Kennes Y., et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 1165.
44. Potts L., Cross S., MacLennan W.J., Watt B. A double-blind comparative study of norfloxacin versus placebo in hospitalised elderly patients with asymptomatic bacteriuria. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1996; 23: 153.
45. Huttner A., Kowalczyk A., Turjeman A., et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: A randomized clinical trial. *J. Amer. Med. Assoc.* 2018. doi:10.1001/jama.2018.3627.
46. Ferry S.A., Holm S.E., Stenlund H., et al. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand. J. Prim. Health Care.* 2007; 25: 49.
47. Graninger W. Pivmecillinam—therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2003; 22 Suppl 2: 73.
48. Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *J. Amer. Med. Assoc.* 2012; 307: 583.
49. Rodríguez-Baño J., Alcalá J.C., Cisneros J.M., et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1897.
50. Henry D., Ellison W., Sullivan J., et al. Treatment of community-acquired acute uncomplicated urinary tract infection with sparfloxacin versus ofloxacin. The Sparfloxacin Multi Center UUTI Study Group. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42: 2262.
51. Richard G.A., Mathew C.P., Kirstein J.M., et al. Single-dose fluoroquinolone therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in women: results from a randomized, double-blind, multicenter trial comparing single-dose to 3-day fluoroquinolone regimens. *Urology.* 2002; 59: 334.
52. Fourcroy J.L., Berner B., Chiang Y.K., et al. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 4137.
53. Little P., Moore M.V., Turner S., et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *Brit. Med. J.* 2010; 340: c199.
54. Qiao L.D., Chen S., Yang Y., et al. Characteristics of urinary tract infection pathogens and their in vitro susceptibility to antimicrobial agents in China: data from a multicenter study. *Brit. Med. J. Open.* 2013; 3: e004152.
55. Jansåker F., Frimodt-Møller N., Sjögren I., Dahl Knudsen J. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69: 769.
56. Kronenberg A., Bütikofer L., Odutayo A., et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *Brit. Med. J.* 2017; 359: j4784.
57. Klimberg I., Shockey G., Ellison H., et al. Time to symptom relief for uncomplicated urinary tract infection treated with extended-release ciprofloxacin: a prospective, open-label, uncontrolled primary care study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1241.

Поступила 08.09.2018

Принята к печати 22.09.2018