

## ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (ЦИСТИТ, БАКТЕРИУРИЯ) В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ: ИЗМЕНЕНИЕ СТРАТЕГИИ И ТАКТИКИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ (НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)

**СИГИТОВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА** ORCID ID: 0000-0001-8983-245; Web of Science Researcher ID AAV-1365-2021; Scopus Author ID 527686; докт.мед.наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; тел. +7-917-396-24-17; e-mail: osigit@rambler.ru

**КИМ ТАИСИЯ ЮРЬЕВНА** ORCID ID: 0000-0003-2370-2972; Web of Science Researcher ID: AAH-8630-2019; Scopus Author ID: 57208906994; канд.мед.наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; тел. +7-917-241-71-69; e-mail: tais\_ariana@mail.ru

**ХАСАНОВА МИЛЯУША ИЛЬЯСОВНА** ORCID ID: 0000-0003-4836-2927; Scopus Author ID 57192175615; канд. мед. наук, доцент кафедры урологии и нефрологии «Казанская государственная медицинская академия» - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия 420012, Казань, ул. Муштари 11; тел. +79033076732; e-mail: milyash@inbox.ru

**Реферат. Введение.** При лечении инфекций мочевых путей, особенно нижних – цистита и бессимптомной бактериурии, необходимо учесть довольно много факторов, например, первый эпизод цистита или рецидив, наличие беременности или кормление грудью, предполагаемый возбудитель и его чувствительность/резистентность к антимикробным препаратам в регионе, недавнее лечение антибиотиками и многие другие. Одним из таких факторов, который определяет исход заболевания, является рациональный выбор эмпирической антимикробной терапии. Результаты отечественных и зарубежных эпидемиологических исследований свидетельствуют о глобальном нарастании резистентности уропатогенов к антибиотикам, что повлияло на изменение современной стратегии и тактики антимикробной терапии. **Цель.** Обзор современных данных о результатах эпидемиологических и клинических исследований и обоснование клинических рекомендаций по рациональной эмпирической терапии неосложненных инфекций нижних мочевых путей. **Материал и методы.** Проведен поиск оригинальных эпидемиологических и клинических исследований в иностранной и отечественной литературе, клинических рекомендаций по теме за последние 5 лет. **Результаты и их обсуждение.** Данные эпидемиологических исследований внебольничных инфекций мочевых путей в Российской Федерации показывают снижение чувствительности и нарастание резистентности среди внебольничных штаммов уропатогенной *E.coli* и *Klebsiella pneumoniae* к широко применяемым в амбулаторной практике антибиотикам: фторхинолонам, беталактамам (в том числе и к защищенным), цефалоспорином, триметоприму/сульфаметоксазолу, что явились предпосылкой к ограничению применения многих антибиотиков, широко используемых в последнее десятилетие в лечении инфекций мочевых путей. Полученные данные явились основанием для изменения стратегии и тактики эмпирической антимикробной терапии, в частности, к исключению хинолонов/фторхинолонов и ограничению беталактамов из лечения неосложненного цистита. В обзоре представлены показания к рациональному выбору эмпирической антимикробной терапии при остром и рецидивирующем цистите и при бессимптомной бактериурии: рекомендуемые схемы, дозы и длительность терапии. **Заключение.** Решение о назначении антибактериальной терапии при инфекциях нижних мочевых путей должно приниматься после неэффективности мер неантимикробной профилактики, а при выборе антибиотика исходить из его экологической безопасности и предупреждения глобального нарастания антимикробной резистентности.

**Ключевые слова.** Цистит, бессимптомная бактериурия, клинические рекомендации, эмпирическая антимикробная терапия.

**Для ссылки:** Сигитова О.Н. Инфекции нижних мочевых путей (цистит, бактериурия) в амбулаторной практике: изменение стратегии и тактики эмпирической антимикробной терапии (новые клинические рекомендации) / О.Н.Сигитова, Т.Ю.Ким, М.И.Хасанова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – .15, вып. – С.94-101. DOI:10.20969/VSKM.2022.15(4).94-101.

## LOWER URINARY TRACT INFECTIONS (CYSTITIS, BACTERIURIA) IN OUTPATIENT PRACTICE: CHANGING THE STRATEGY AND TACTICS OF EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY (NEW CLINICAL RECOMMENDATIONS)

**SIGITOVA OLGA N.,** ORCID ID: 0000-0001-8983-245; Web of Science Researcher ID AAV-1365-2021; Scopus Author ID 527686; D. Med. Sci., professor of the Department of outpatient medicine and general practice of Kazan State Medical University; Russia 420012, Kazan, Butlerov str., 49; +7-917-396-24-17; e-mail: osigit@rambler.ru

**KIM TAISIA YU.,** ORCID ID: 0000-0003-2370-2972; Web of Science Researcher ID: AAH-8630-2019; Scopus Author ID: 57208906994; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-917-241-71-69, e-mail: tais\_ariana@mail.ru

**KHASANOVA MILYAUSHA I.,** ORCID ID: 0000-0003-4836-2927; Scopus Author ID 57192175615; C. Med. Sci., associate professor of the Department of urology and nephrology of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Russia, 420012, Kazan, st. Mushtari str., 11; +7-903-307-67-32; e-mail: milyash@inbox.ru

**Abstract. Introduction.** When treating urinary tract infections, especially lower urinary tract cystitis and asymptomatic bacteriuria, quite a few factors have to be considered, such as first episode of cystitis or recurrence, presence of pregnancy or lactation, suspected pathogen and its sensitivity/resistance to antimicrobial agents in the region, recent antibiotic treatment and many others. One such factor that determines disease outcome is the rational choice of empirical antimicrobial therapy. The results of domestic and foreign epidemiological studies indicate a global increase in resistance of uropathogens to antibiotics, which has influenced the change of modern strategy and tactics of antimicrobial therapy. **Aim.** To review current data on the results of epidemiological and clinical studies and substantiate clinical recommendations for rational empirical therapy of uncomplicated

lower urinary tract infections. **Material and methods.** The original epidemiological and clinical studies in the foreign and domestic literature and clinical guidelines on the topic for the last 5 years were searched. **Results and its discussion.** Data from epidemiological studies of community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation show decreasing sensitivity and increasing resistance among outpatient strains of uropathogenic *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* to antibiotics commonly used in outpatient practice: fluoroquinolones, betalactams (including protected ones), cephalosporins, trimethoprim/sulfamethoxazole. which was a prerequisite for limiting the use of many antibiotics widely used in the treatment of urinary tract infections in the last decade. The findings were the basis for changes in the strategy and tactics of empirical antimicrobial therapy, in particular to the exclusion of quinolones/fluoroquinolones and restriction of betalactams from the treatment of uncomplicated cystitis. This review presents indications for a rational choice of empirical antimicrobial therapy for acute and recurrent cystitis and asymptomatic bacteriuria: recommended regimens, doses and duration of therapy. **Conclusion.** The decision to prescribe antibiotic therapy for lower urinary tract infections should be made after ineffectiveness and non-antimicrobial prophylaxis, and the choice of antibiotic should be based on its environmental safety and prevention of global antimicrobial resistance buildup.

**Key words:** cystitis, asymptomatic bacteriuria, clinical guidelines, empirical antimicrobial therapy.

**For reference:** Sigitova ON, Kim TYu, Khasanova MI. Lower urinary tract infections (cystitis, bacteriuria) in outpatients practice: changing the strategy and tactics of empirical antimicrobial therapy (new clinical recommendation/Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. – 2022; 15(4):94-101. DOI:10.20969/VSKM.2022.15(4).94-101.

**Введение.** Лечение инфекций мочевых путей (ИМП), особенно нижних (ИНМП) – цистита (Ц) и бессимптомной бактериурии (ББУ), несмотря на кажущуюся простоту, таковым не является. Необходимо учесть довольно много факторов, например, первый эпизод ИМП или рецидив (при рецидиве исключается ранее назначенный препарат), наличие беременности (для исключения препаратов с тератогенным эффектом) или кормление грудью, предполагаемый возбудитель и его чувствительность/резистентность к антимикробным препаратам в регионе, недавнее лечение антибиотиками (для рационального выбора препарата), наличие аллергии на лекарственные препараты, предшествующая госпитализация или проведение урологических манипуляций, в частности, катетеризации (для учета возможности инфицирования патогенным штаммом). При выборе антибиотиков также необходимо учитывать эффективность в клинических исследованиях, переносимость и побочные эффекты, а также стоимость и доступность. При этом антибиотики должны создавать подавляющую концентрацию в моче, минимально влияя на микробиом кишечника и влагаллища и не вызывать так называемого «коллатерального эффекта» [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о глобальном нарастании резистентности уропатогенов к антибиотикам, росте случаев неэффективности терапии, увеличении числа рецидивирующих форм заболеваний. Причиной, с одной стороны, является бесконтрольное, не всегда обоснованное назначение антибиотиков и высокая способность уропатогенов, особенно кишечной палочки, вырабатывать разнообразные способы защиты от антибиотиков, с другой. Всё более распространённым явлением становится выделение от амбулаторных пациентов с неосложнёнными ИМП штаммов *E. coli*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Плазмида, кодирующая БЛРС, передается следующим поколениям бактерий, может содержать гены, обеспечивающие резистентность к нескольким группам антибиотиков, таким как аминогликозиды и котримоксазол. Часто наблюдается сопутствующая резистентность к хинолонам, что снижает эффективность терапии ИМП. Эти ферменты у бактерий расщепляют цефалоспорины 2–3-го поколения, аминогликозиды, фторхинолоны и тетрациклины. Врачу необходимо помнить, что при наличии возбудителя, продуцирующего БЛРС, сразу несколько групп препаратов будут неэффективны [7, 8, 9].

Нередко пациентки занимаются самолечением, принимая лекарственные препараты по своему усмо-

трению или по советам знакомых. По данным опроса, до 50,9% пациенток при нарушениях мочеиспускания не обращались к врачам, 9,4%–17,1% консультировались у родственников, 8%–25,2% – у сотрудников аптек, а 2,4%–16,3% искали информацию в интернете, что нередко приводило к неэффективности терапии и рецидивам [10, 11].

ВОЗ уже с 2012 году призывает к рациональному использованию антибиотиков и только в тех случаях, когда это действительно необходимо. Рациональное применение антимикробных препаратов имеет важное значение для улучшения исходов заболеваний и здоровья населения в целом. Это не простая задача, поскольку требует изменений сложившихся стереотипов лечения ИМП и строгого соблюдения рекомендаций диагностики, лечения и профилактики [12, 13, 14, 15].

**Цель:** изложить современную стратегию и тактику ведения, лечения и профилактики неосложненных ИНМП, основанную на результатах отечественных и зарубежных клинических и эпидемиологических исследований и изложенную в Федеральных клинических рекомендациях-2020, утвержденных Минздравом России в 2021 г.

**Материал и методы:** обзор отечественной и зарубежной литературы, результатов клинических и эпидемиологических исследований о структуре возбудителей внебольничных ИНМП, их чувствительности и нарастающей резистентности к антимикробным препаратам, обосновывающих современную стратегию, тактику ведения, лечения и профилактики ИНМП.

Результаты и их обсуждение. ИНМП встречаются в подавляющем большинстве случаев у женщин. В публикациях при обсуждении вопросов диагностики и лечения нередко употребляются выражения «диагностика цистита у женщин» или «лечение ББУ у женщин», при этом они не подразумевают гендерные отличия в их лечении, а обусловлены результатами проведенных клинических и эпидемиологических исследований, в которых преобладали также женщины [16, 17].

Цистит (Ц) – воспаление в стенке мочевого пузыря, преимущественно в слизистой оболочке, классифицируют:

- а) по течению – острый цистит (ОЦ) и хронический (ХЦ) или рецидивирующий (РЦ) с фазами обострения или рецидивами (синоним - активный Ц) и ремиссии;
- б) по этиологии – инфекционный и неинфекционный;
- в) по патогенезу: первичный (неосложненный) и вторичный (осложненный) [16].

ОЦ диагностируется при первом эпизоде воспаления стенки мочевого пузыря или при новом эпизоде (de novo), к последнему относят Ц, развившийся позже 3 месяцев после первого эпизода, который, как считается, вызывает новый возбудитель. При отсутствии обструкции мочевых путей, а также серьезных коморбидных заболеваний, его относят к неосложненному. Осложненный цистит развивается у больных с нарушениями уродинамики и с тяжелыми заболеваниями, ведущими к снижению защитных свойств мочевыводящих путей, в том числе с иммунодефицитами и сахарным диабетом. Повышают риск развития осложненных ИнМП: наличие постоянного катетера или стента в уретре, мочеточнике, почках, мочевом пузыре; наличие остаточной мочи; заболевания мочевых путей с обструкцией (мочекаменная болезнь, опухоли, внутрипузырная обструкция, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря); операции на мочевыводящих путях; повреждения уроэпителия; хирургические вмешательства на мочевых путях; хроническая болезнь почек и трансплантация почек [17].

Рецидив цистита - развитие нового эпизода Ц ранее 3-х месяцев после первого эпизода (при этом предполагается тот же возбудитель, что и при первом эпизоде Ц) и рецидивирующий цистит – при не менее 3-х эпизодах в год или 2-х и более – в течение полугода. Факторы риска рецидивов у женщин: сексуальная активность; операции или инвазивные исследования мочевых путей; сахарный диабет; использование местных противозачаточных средств; частая смена полового партнера; ИнМП у матери или в детском возрасте; недержание мочи; атрофический вульвовагинит и дефицит эстрогенов; остаточная моча; опущение гениталий [16, 18, 19, 20, 21, 22].

ББУ – выявление в двух анализах мочи из средней порции с интервалом 24 ч бактерий в титре  $\geq 10^5$  КОЕ/мл, при наличии или отсутствии пиурии (лейкоцитурии) и отсутствии клинических симптомов ИнМП. ББУ относится к комменсальной колонизации мочевых путей [9]. У мужчин достаточно однократного положительного анализа мочи. ББУ в настоящее время рассматривается как микробиологический диагноз, а не как заболевание и в подавляющем большинстве случаев не подлежит антимикробной терапии в связи с низким риском развития симптомной ИнМП. Однако до настоящего времени при ББУ антимикробная терапия нередко продолжает назначаться, что вносит большой вклад в нарастание глобальной антибиотикорезистентности микроорганизмов [3, 18, 23, 24].

Эпидемиология ИнМП. ИнМП как и ИМП в целом, чаще встречаются в возрасте от 20 до 50 лет. ОЦ чаще развивается у женщин репродуктивного возраста. За два последние десятилетия заболеваемость ОЦ несколько возросла: в 2005 г. ОЦ в течение жизни имели 19,0%, при этом 22,9% – от 2 до 6 и более эпизодов в течение года, а по итогам 2017 г. один эпизод Ц имели 21,1%, а 28,5% имели от 3 до 6 или более эпизодов Ц в течение года [13, 14, 25, 26]. В России от 26 млн до 36 млн женщин имеют по меньшей мере 1 эпизод Ц в год. Неосложненные ИнМП часто возникают у пожилых пациентов, нередко без клинических симптомов [26, 27].

ББУ часто наблюдается у женщин в период пременопаузы и менопаузы, у пожилых людей, почти у 50% людей старческого возраста; у пациентов с сахарным диабетом, почти у каждой десятой беременной женщины и у каждого десятого проживающего в домах

престарелых, почти у 90% пациентов с патологией спинного мозга. ББУ у мужчин до 50 лет встречается крайне редко. Исследования мочи с использованием современных методов диагностики доказали, что моча не стерильна, содержит десятки непатогенных микробов, составляющих микробиом мочевых путей, который играет протективную роль, защищая слизистую мочевых путей от повреждения патогенными штаммами микробов [3].

Этиология ИнМП. Наиболее частым возбудителем ИМП является *Escherichia coli* (75–95%), составляя до 85% среди амбулаторных инфекций и до 50% – среди нозокомиальных [28]; реже встречаются протей, клебсиелла, фекальный энтерококк, сапрофитный стафилококк. ИМП могут вызвать хламидии, микоплазмы; золотистый и эпидермальный стафилококки, гемофильная палочка и кандиды. У пациентов с ББУ в структуре уропатогенов преобладает *Escherichia coli* (41%), у каждого четвертого выявляется *Staphylococcus epidermidis* (25%) и почти у каждого четвертого (23%) – условно патогенная грамположительная флора [12]. Острые ИМП обычно обусловлены одним возбудителем, хронические чаще бывают полимикробными [14].

Изменения структуры основных уропатогенов за последние десятилетия незначительные, число условно патогенных микроорганизмов с 2012 по 2018 г. возросло с 5,3% до 17,1%. На структуру уропатогенов может повлиять также антибиотикотерапия: при неосложненной ИнМП у пациентов после предшествующей антибиотикотерапии доля кишечной палочки снизилась до 33,5%, что подтверждает необходимость учета предшествующей терапии при новом эпизоде или рецидиве ИМП [12].

Механизмы развития ИнМП: бактериальный цистит развивается только при адгезии бактерий к поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря, которая возникает при повреждении мукополисахаридного слоя под влиянием разных причин (травмы, снижение иммунитета, дисгормональные нарушения, мочекаменная болезнь) и факторов риска [29, 30].

К факторам риска ИнМП, как и ИМП в целом, относят женский пол, прежде всего из-за особенностей строения мочевых путей (короткая уретра и близости к анусу), несоблюдение гигиены, низкий диурез, сексуальная активность, частая смена полового партнера, гормональный статус (беременность, период менопаузы, низкий уровень эстрогенов и сухость слизистой оболочки влагалища), нейрогенный мочевой пузырь, высокая кислотность мочи, болезни и аномалии почек и мочевыводящих путей, хирургические и инструментальные вмешательства на мочевых путях [25]. ИнМП у мужчин встречаются редко. После 60-65 лет частота ИнМП у мужчин нарастает ввиду аденомы простаты и сравнивается с частотой у женщин. Урологические заболевания и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря также являются факторами риска для мужчин. К факторам риска у обоих полов относятся сахарный диабет, нарушения иммунитета, рассеянный склероз. Сахарный диабет повышает риск ИМП и ББУ в большей степени у женщин, чем у мужчин [25,31].

К протективным факторам, препятствующим бактериальной адгезии и развитию ИнМП, относят достаточный диурез, акт мочеиспускания, мукополисахаридный слой и антимикробные пептиды слизистой мочевого пузыря; высокую осмолярность мочи; мочевой IgA [29].

Диагностика ОЦ складывается из выявления симптомов: дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, боль над лоном, нормальная или субфебрильная температура, лейкоциты и/или бактерии в моче. Общий анализ мочи с микроскопией осадка мочи является «золотым стандартом» диагностики состояния мочевых путей, однако имеет невысокую диагностическую ценность. Обычно для диагноза считается достаточным обнаружение  $>10^3$  лейкоцитов/мл при микроскопии осадка мочи, наличие бактерий (могут отсутствовать), возможна эритроцитурия. Микробиологическое исследование мочи не рекомендуется при первом эпизоде Ц или обострении хронического неосложнённого Ц, но показано при осложнённом и рецидивирующем Ц [7, 32, 33].

При активном Ц возможна экспресс-диагностика ИМП с помощью тест-полосок: 1) эстеразный тест (на лейкоцитурию); 2) нитритный тест (на бактериурию) - может быть отрицательным, если возбудителем являются кокки. При отрицательных результатах экспресс-методов диагностики можно провести бактериоскопию мочи или бакпосев, если симптомы Ц сохраняются после курса антибиотикотерапии. Для диагностики Ц достаточно обнаружения в моче бактерий в титре  $10^3$  КОЕ/мл [7, 32, 33].

Цистоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря и/или верхних мочевыводящих путей при ОЦ, обострении ХЦ и ББУ рутинно не рекомендуются, так как имеют низкую диагностическую ценность. УЗИ и/или компьютерная томография (КТ) почек показаны при РЦ пациентам старше 40 лет для исключения заболеваний почек и нарушений уродинамики. Цистоскопия и урофлуометрия проводятся при показаниях.

Диагностика ББУ осуществляется при микробиологическом исследовании мочи и рекомендуется только у пациентов с высоким риском развития симптомной ИМП. К группам высокого риска в настоящее время относят: а) беременные; б) пациенты с предстоящей урологической операцией с нарушением целостности слизистой мочевых путей; в) пациенты, у которых ББУ сохраняется через 48 часов после удаления катетера из мочевых путей. У пациентов с постоянным катетером диагностика и лечение ББУ не проводится. Для диагностики ББУ необходимо выявление не менее  $10^5$  КОЕ/мл уропатогенов. У иммунодефицитных пациентов, также имеющих высокий риск любых инфекций, в том числе и ИнМП, лечение осуществляется в соответствии со специальными протоколами.

Рекомендации по лечению ИнМП претерпели принципиальные изменения, которые изложены в Федеральных клинических рекомендациях (ФКР) - 2020, основанных на результатах исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных неосложнённых ИнМП в России ДАРМИС-2018 (Dynamics of Antibiоtic Resistance: Results of the Multicenter Study - DARMIS), утвержденными Минздравом России в 2021 г. [1, 18].

Важнейшее стратегическое решение ФКР-2020, это запрет на применение хинолонов/фторхинолонов при неосложнённой ИнМП. Хинолоны/фторхинолоны исключены не только из основных, но и из альтернативных препаратов при лечении Ц, в то время как в предыдущих КР они были препаратами выбора при лечении [34, 35]. Обусловлено это решение накопленным мировым опытом применения этой группы препаратов. Результаты эпидемиологических исследований,

в т.ч. «ДАРМИС-2018» показали, что массовое применение хинолонов/фторхинолонов привело к росту резистентности также у кишечной палочки (так, чувствительность *E.coli* к ципрофлоксацину – 60,6% оказалась еще ниже, чем 7 лет назад - 79,9%) и к суперинфекции *S. Difficile*. Еще в 2016 г. Fud Drug Administration (FDA) зарегистрировала необоснованное применение фторхинолонов при неосложнённой ИМП в 41% случаев и рекомендовала исключить хинолоны/фторхинолоны из списка эмпирической терапии не только из-за развития резистентности, но и из-за риска гипогликемии, нарушений сердечной проводимости; повреждения сухожилий, хряща, мышц, нервов; гастроинтестинальных расстройств (рвота, диарея); нарушений центральной нервной системы (бессонница, возбуждение, усталость, судороги, психоз), аневризма аорты, отслойка сетчатки [1, 36, 37, 38].

Широкое применение цефалоспоринов в последнее десятилетие, особенно 3-го поколения, привело к росту резистентных штаммов *Enterobacteriaceae* spp. и суперинфекции *S. difficile*. Основной проблемой при лечении ИМП в настоящее время является стремительный рост частоты продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) среди внебольничных штаммов уропатогенной *E.coli* и *Klebsiella pneumoniae*. По сравнению с исследованием «ДАРМИС» в 2012, в 2018 г. выросла продукция БЛРС с 8,5% до 27,0%, что обусловило снижение чувствительности кишечной палочки к цефалоспорином (цефепиму, цефиксиму, цефотаксиму, цефтазидиму и цефтибутену) до 74,6 – 79,5%, при котором препараты не могут быть использованы для эмпирической терапии [15, 36, 38].

Остается высоким уровень резистентности *E. coli* к ампициллину (>55%) и к часто назначаемому в последнее десятилетие амоксициллину/клавуланату (>40%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (>35%), что также не позволяет их применять эмпирически. Поэтому результаты исследования «ДАРМИС-2018» в Российской Федерации явились предпосылкой к ограничению применения многих антибиотиков, широко используемых в лечении ИМП [1, 12, 38].

В то же период с 2012 по 2018 г. чувствительность штаммов *E.coli* к нитрофурантоину [12], фосфомицину и фуразидину оставалась высокой (94,1 - 98,4%) при осложнённых и неосложнённых ИМП. Почти у всех штаммов *Enterobacteriaceae* сохранялась чувствительность более 90% штаммов к фуразидину и нитрофурантоину - 86,3% и 76,8% случаев, соответственно. Низкая резистентность и высокая чувствительность кишечной палочки выявлена к цефалоспорином III поколения (цефтибутену и цефиксиму) [1, 39].

Сформулированы стратегические подходы к целям лечения цистита: при ОЦ целью является эрадикация возбудителей, что позволяет предотвратить развитие рецидивов; при РЦ – клиническое выздоровление и увеличение безрецидивного периода, что повышает качество жизни пациентов. При активной ИнМП – не зависимо от того, ОЦ или обострение ХЦ, осложнённый или неосложнённый, первый эпизод или рецидив, амбулаторный или нозокомиальный, - лечение всегда начинается с эмпирически выбранного антимикробного препарата, исходя из предполагаемого возбудителя и его чувствительности/резистентности к препарату, при этом незыблемым остается положение, что резистентность лекарственного препарата к предполагаемым возбудителям не должна превышать 10-15%. Не допускается также задержка начала антимикробной терапии [18, 36].

При выборе антибиотика следует отдавать предпочтение препаратам с низким риском селекции устойчивых микроорганизмов и развития сопутствующего ущерба. В отношении *E. coli* данные качества при максимальной антимикробной активности показали пероральные препараты фосфомицин, нитрофурантоин и фуразидин. Рекомендуется ограничение применения препаратов с быстрым нарастанием резистентности, особенно это относится к цефалоспорином ввиду резкой динамики роста продукции БЛРС [36]. В исключительных случаях: при аллергии, непереносимости, отсутствии чувствительности к ним возбудителя по данным бакпосева или предшествующем неэффективном лечении препаратом первой линии, можно назначить цефиксим или нифурантел [1, 38].

При остром неосложненным цистите в качестве средств первой линии терапии рекомендованы фосфомицина трометаол, нитрофураны (фуразидин, нитрофурантоин) из-за низкого уровня к ним резистентности и минимального риска возникновения сопутствующего ущерба: фосфомицина трометаол внутрь 3 г однократно или фуразидин 50-100 мг или нитрофурантоин внутрь 100 мг 3 раза/сут [18, 39, 40, 41, 42, 43]. При непереносимости препаратов первой линии альтернативным препаратом является цефиксим в дозе 400 мг в сутки [5, 38].

Продолжительность терапии острого неосложненного цистита (1-7 дней) зависит от лекарственного препарата и отсутствия или наличия факторов риска, не рекомендуется более длительные курсы. На данный период времени имеет место преобладание численности клинических исследований, свидетельствующих в пользу коротких (3-5 дней), но не ультракоротких курсов (однодневных) антибактериального лечения по сравнению с более длительными (5-7 дней), так как риск влияния на микробиом кишечника и влагалища, а также риск дисбактериозов, ниже. Рекомендуемые для короткого курса терапии препараты создают в моче высокую концентрацию, предотвращающую селекцию резистентных штаммов уропатогенов [44].

Лечение рецидивирующих ИМП трудное, требует исключения многих урологических и сопутствующих факторов риска (нарушения уродинамики, эстрогенодефицит, недержание мочи, вагинит, цистоцеле и т. д.). До настоящего времени при РЦ допускались длительные курсы антимикробной терапии, поскольку их эффект при использовании половинных доз антимикробных препаратов показан во многих исследованиях. Для профилактики РЦ предлагалось применение фосфомицина в дозе 3 г 1 раз каждые 10 дней 3 месяца или фуразидин или нитрофурантоина 50-100 мг ежедневно или трижды в неделю длительно, а по результатам бакпосева - цефиксим, цефтибутен [1, 14, 15, 18].

Однако по результатам международных исследований и исследования Дармис-2018 выявлен негативный экологический эффект длительного применения антибактериальных препаратов, поскольку приводит к росту числа резистентных штаммов микробов, образованию биопленок и развитию аллергических реакций. В соответствии с ФКР-2020 обострение ХЦ лечат средними терапевтическими дозами антимикробных препаратов [34, 45, 46].

При РЦ не рекомендовано не только длительное применение антибиотиков в субингибирующих дозах, но и профилактические курсы антибиотиков. Такая схема длительной терапии применяется только в крайнем

случае, если все методы немедикаментозной терапии оказались неэффективными [34, 36, 45, 46, 47].

При осложненном и рецидивирующем цистите более предпочтительными антибиотиками являются нитрофураны, так как в отличие от фосфомицина, проявляют активность против энтерококков обладают более высоким эрадикационным потенциалом, что документировано в клинических исследованиях. У женщин с циститом, когда рецидивы цистита связаны с половым актом, рекомендована посткоитальная антибиотикопрофилактика: прием нитрофурантоина 50 мг или фуразидина 50 мг или нифурантела 200 мг 1 раз в день на ночь [48, 49].

Эффективным и безопасным направлением профилактики цистита, ББУ и других ИМП у небеременных пациентов является использование неантимикробных препаратов: клюквы, D-маннозы, инстилляции в мочевого пузыря гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, вагинальная эстрогенозаместительная терапия в постменопаузе, иммунопрофилактика лиофилизированным лизатом бактерий *E. coli* с целью иммунопрофилактики по 1 капсуле x 1 раз в день – до 3 мес. [50, 51, 52, 53]. При рецидивах цистита эффективен растительный препарат, содержащий корень любистока, золототысячник, листья розмарина до 1-3-х месяцев (можно применять у беременных при неосложненной ИМП); бактериофаги [54, 55].

Лечение ББУ у пациентов с предстоящей операцией на мочевых путях проводится коротким курсом (1-2 дня - накануне операции и, максимум, еще одной дозой в день операции). Рекомендованы короткие курсы периоперационной антибиотикопрофилактики – одна доза до или в день операции и при высоком риске осложнений продление профилактики максимум на 24 часа. Не рекомендуется лечить катетер-ассоциированную ББУ, даже в сочетании с лейкоцитурией, при отсутствии симптомов ИМП. Катетер-ассоциированная ББУ присутствует практически всегда при длительно стоящих катетерах и не подлежит лечению в связи с низким риском развития симптомной ИМП. Лечение коротким курсом (1-3 дня) проводится только в том случае, если ББУ сохраняется более 48 часов после удаления катетера [16, 18, 56, 23].

В настоящее время не найдено пользы лечения ББУ для пациентов без факторов риска; с мочекаменной болезнью, с сахарным диабетом; женщин в постменопаузе; пожилых мужчин; лиц, проживающих в домах престарелых; пациентов перед эндопротезированием суставов [23, 57].

У беременных с ББУ при выборе стартового эмпирического режима терапии должна учитываться степень его безопасности для матери и плода, а также результаты исследований «ДАРМИС» (2012 и 2018), в соответствии с которыми рекомендуется назначение высокоактивных препаратов: фосфомицина, нитрофурантоина, а по результатам микробиологического исследования - цефалоспорины III поколения (цефтибутен и цефиксим). По данным клинических исследований не выявлено различий частоты преждевременных родов при лечении ББУ у беременных однократной дозой антибиотика или 4–7-дневным курсом, однако при коротком курсе реже наблюдались побочные эффекты и была лучшая compliance пациенток [3, 58, 59]. Для оценки эффективности проводимого лечения у беременных рекомендуется посев мочи повторить через 1–4 нед. и, как минимум, 1 раз непосредственно перед родами [33].

**Заключение.** Резюмируя сказанное, назначение антибактериальной терапии при ИнМП должно быть обдуманым и приниматься после неэффективности мер гигиены, изменения образа жизни, поведения и мер неантимикробной профилактики, а при выборе антибиотика – в соответствии с данными зарубежных и отечественных эпидемиологических исследований, ФКР – 2020, а также исходить из экологической безопасности антибактериальной терапии для пациента и предупреждения глобального нарастания антимикробной резистентности, а также стратегии предупреждения роста антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года, принятой Правительством Российской Федерации 25 сентября 2017 г. [6].

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

### Литература/References.

1. Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В., и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2019. – 21(2).– С. 134–46. [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, Eydel'shteyn MV, Perepanova TS, Kozlov RS. Antibiotikorezistentnost' vzbuditeley vnebol'nichnykh infektsiy mochevykh putey v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya «DARMIS-2018» [Antibiotic resistance of non-hospital urinary tract pathogens in Russia: results of the DARMIS-2018 multicenter study]. *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter.* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2019; 21(2): 134–46. (in Russ.)]. DOI: 10.36488/ctac.2019.2.134-146
2. Сигитова О.Н. Инфекции мочевыводящих путей. Национальное руководство: Общая врачебная практика в 2-х томах / ред. О.Ю.Кузнецова, О.М. Лесняк, Е.В. Фролова; «ГЭОТАР-Медиа», 2020.- Т.1.- С.655-678. [Sigitova ON. Infekcii mochevyvodjashhih putej [Urinary tract infections]. In: Kuznecova OJu, Lesnjak OM, Frolova EV, editors. Nacional'noe rukovodstvo: Obshhaja vrachebnaja praktika v 2-h tomah [National Guide: General Medical Practice in 2 volumes]. Moscow: GJeOTAR-Media; 2020. Vol. 1. p.655-678. (in Russ.)].
3. Волгина Г.В., Фролова Н.Ф. Бессимптомная бактериурия у беременных: эволюция общепринятых взглядов // *Терапия.*– 2020.–1(35).–С. 104-111. [Volgina GV, Frolova NF. Bessimptomnaya bakteriiuriya u beremennykh: evolyutsiya obshcheprienyatykh vzglyadov [Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: evolution of conventional views]. *Terapiya* [Therapy]. 2020; 1(35): 104-111.(in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.1.104-111
4. Сигитова О. Н., Ким Т.Ю., Богданова А. Р. Инфекции мочевыводящих путей: Асимптомная бактериурия, цистит, пиелонефрит. Учебное пособие.- Казань, 2022.- 49 С. [Sigitova ON, Kim TJ, Bogdanova AR. Infekcii mochevyvodjashhih putej: Asimptomnaja bakteriiuriya, cistit, pielonefrit. Uchebnoe posobie [Infections of the urinary tract: Asymptomatic bacteriuria, cystitis, pyelonephritis. Tutorial] 2022 Kazan: 49]. URL: [http://lib.kazangmu.ru/jrbis2/index.php?option=com\\_irbis&view=irbis&Itemid=108&lang=ru](http://lib.kazangmu.ru/jrbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108&lang=ru)(in Russ.)].
5. Зайцев А.В., Ширяев А.А., Ким Ю.А., и др. Инфекции мочевыводящих путей. Современная тактика врача-уролога// *РМЖ.*– 2019.– 1.–С. 21-26. [Zaytsev AV, Shiryayev AA, Kim YuA, Sazonova NA, Prilepskaya EA, Vasil'ev AO, Pushkar' DYu. Infektsii mochevyvodyashchikh putey. Sovremennaya taktika vracha-urologa [Urinary tract infections. Current tactics of the urologist]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [The Russian Medical Journal].2019; 1:21-26.(in Russ.)].
6. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года [Электронный ресурс]: утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сент. 2017 г. № 2045-п // ГАРАНТ.РУ. Инф.-правовой портал. [Strategija preduprezhdenija rasprostraneniya antimikrobnoj rezistentnosti v Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda [Strategy to Prevent the Spread of Antimicrobial Resistance in the Russian Federation until 2030. (in Russ.)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266>
7. Сурсякова К.И., Сафьянова Т.В. Некоторые эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей у пациентов госпиталя для ветеранов войн // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2019.– 18(1). – С. 105–111. [Sursyakova KI, Safyanova TV. Nekotorye epidemiologicheskie aspekty infektsiy mochevyvodyashchikh putey u patsientov gospiytalya dlya veteranov voyn [Some epidemiological aspects of urinary tract infections in patients at a hospital for war veterans]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* [Epidemiology and vaccine prophylaxis]. 2019; 18(1): 105–111. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-105-111>
8. Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community-acquired urinary tract infection by *Escherichia coli* in the era of antibiotic resistance. *Biomed Res Int.* 2018;7656752. DOI: 10.1155/2018/7656752
9. Bonkat G, Wagenlehner F. In the Line of Fire: Should Urologists Stop Prescribing Fluoroquinolones as Default? *Eur Urol* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.057>
10. Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложнённых внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации// *Вестник урологии.* – 2018.– №2.–С.30–37. [Rafal'skiy VV, Moiseeva EM. Epidemiologiya neoslozhnennykh vnebol'nichnykh infektsiy mochevyvodyashchikh putey v Rossiyskoj Federatsii [Epidemiology of uncomplicated nosocomial urinary tract infections in the Russian Federation]. *Vestnik urologii* [Bulletin of Urology]. 2018; №2:30-37. (in Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37
11. Малхасян В.А., Иванов В.Ю., Ходырева Л.А. и др. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с почечной коликой в урологических стационарах г. Москвы // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2016. –№ 4.- С. 18–25. [Malkhasyan VA, Ivanov VYu, Khodyreva LA, Dudareva AA, Kupriyanov YuA, et al. Analiz okazaniya spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi patsientam s pochechnoy kolikoy v urologicheskikh stacionarah g. Moskvy [Analysis of specialized medical care for patients with renal colic in urological hospitals in Moscow] // *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* [Experimental and Clinical Urology]. 2016; № 4: 18–25. (in Russ.)].
12. Рязанцев В.Е., Власов В.В., Румянцев Ф.В., Киушкин В.О. Динамика антибиотикорезистентности у больных урологического профиля // *Эффективная фармакотерапия.* – 2020.- Т. 16. № 3.- С. 8–13. [Ryazantsev VE, Vlasov VV, Rummyantsev FV, Kiushkin VO. Dinamika

- antibiotikorezistentnosti u bol'nykh urologicheskogo profilya [Dynamics of antibiotic resistance in urological patients]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2020; 16 (3): 8–13. (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-3-8-13
13. Tandan M, Cormican M, Vellinga A. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.04.014>
  14. World Health Organisation. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
  15. Kabbani S, Hersh AL, Shapiro DJ, Fleming-Dutra KE, Pavia AT, Hicks LA. Opportunities to improve fluoroquinolone prescribing in the United States for adult ambulatory care visits. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(1): 134–6. DOI: 10.1093/cid/ciy035
  16. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., и др. Анти-микробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. Издательский дом «Уромедиа». М., 2020. 110 с. [Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov V.A, et al. Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infekcij pochek, mochevyvodjashhih putej i muzhskih polovyyh organov. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. [Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genitals. Federal Clinical Guidelines. M: Izdatel'skij dom «Uromedia» [Uromedia Publishing House.]; 2020. (in Russ.)].
  17. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE, Köves B, Wagenlehner F, Pilatz A, Pradere B, Veeratterapillay R. European Association of Urology. EAU Guidelines urological infections; update 2019. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2019.pdf>
  18. Glover M, Moreira CG, Sperandio V, Zimmern P. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. *Urol Sci*. 2014; 25(1):1–8. DOI: 10.1016/j.urols.2013.11.007
  19. Shang YJ, Wang QQ, Zhang JR, Xu YL, Zhang WW, Chen Y, Gu ML, Hu ZD, Deng AM. Systematic review and meta-analysis of flow cytometry in urinary tract infection screening. *Clin Chim Acta* .2013; 424: 90 - 95. DOI: 10.1016/j.cca.2013.05.014
  20. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014; 28(1): 1–13. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003
  21. Hato T, Dagher PC. How the Innate Immune System Senses Trouble and Causes Trouble. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug 7; 10(8): 1459 - 1469. DOI: 10.2215/CJN.04680514
  22. Wagenlehner FM, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Jun;108(24):415-23. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0415
  23. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, Eckert LO, Geerlings SE, Köves B, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(10): e83–e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121
  24. Koves B, Cai T, Veeratterapillay R, Pickard R, Seisen T, Larry T, Yuan C, Bruyere F, Wagenlehner F, Bartoletti R, Geerlings S, Pilatz A, Pradere B., Hofmann F., Bonkat G, Wullt B. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2017; 72(6): 865–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.014
  25. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012; 366:1028–1037. DOI: 10.1056/NEJMcp1104429
  26. Rowe A, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging health*. 2013; 9(5):10.2217/ahe.13.38. DOI: 10.2217/ahe.13.38
  27. Wu YR, Rego LL, Christie AL, Lavelle RS, Alhalabi F, Zimmern PE. Recurrent Urinary Tract Infections Due to Bacterial Persistence or Reinfection in Women-Does This Factor Impact Upper Tract Imaging Findings? *J Urol*. 2016; 196:422–428. DOI: 10.1016/j.juro.2016.01.111
  28. Patwardhan V, Kumar D, Goel V, Singh S. Changing prevalence and antibiotic drug resistance pattern of pathogens seen in community-acquired pediatric urinary tract infections at a tertiary care hospital of North India. *J Lab Physicians*. 2017; Vol. 9. № 4: 264–268. DOI: 10.4103/JLP.JLP\_149\_16
  29. Apodaca G. The Uroepithelium: Not Just a Passive Barrier. *Traffic*. 2004; 5(3): 117 - 128. DOI: 10.1046/j.1600-0854.2003.00156.x
  30. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015; 13(5): 269 - 284. DOI: 10.1038/nrmicro3432
  31. Oelke M, Bachmann A, Descalcaud A, Emberton M, Gravas S, et al. Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. *EAU.2013; Vol.64(1): 118-140*. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.004
  32. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, Wagenlehner FM: The acute cystitis symptom score for patient-reported outcome assessment. *Urol Int* 2016; 97: 402 - 409. DOI: 10.1159/000448591
  33. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on Urological Infections European Association of Urology, 2013. <http://uroweb.org/wp-content>
  34. European Medicines Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use. EMA/668915/2018. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
  35. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. EMA/175398/2019. —URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>
  36. Демидко Ю.Л. Изменения в федеральных клинических рекомендациях-2020. - Урология сегодня. – 2020.- №4 (62). [Demidko Ju.L. Izmeneniya v federal'nyh klinicheskikh rekomendacijah-2020 [Changes in federal clinical guidelines-2020]. *Urologija segodnja* [Urology Today]. 2020; №4(62)]. <https://ru.calameo.com/read/00452073637004b2b55b3>. (in Russ.)].
  37. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med*. 2016 Nov; 22(11): 946 - 957. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.09.003
  38. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. – 2012. - 14 (4) - С. 280–302. [Palagin IS, Suhorukova MV, Dehnic AV, Jejdel'shtejn MV, Shevelev AN, et al. Sovremennoe sostojanie antibiotikorezistentnosti vzbuditelej vnebol'nichnyh infekcij mochevyh putej v Rossii: rezul'taty issledovanija «DARMIS» (2010–2011) [Current status of antibiotic resistance of non-hospital urinary tract pathogens in Russia: results of the

- DARMIS study (2010-2011)]. *Klin. mikrobiol. i antimikrob. himioterapija* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2012;14 (4): 280–302.(in Russ.).
39. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Дехнич А.В., и др. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной ИМП: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС». *Экспериментальная и клиническая урология*. –2012 - №2. - 78-83. [Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Palagin I.S., Shevelev A.N., et al. Jempiricheskiy vybor antimikrobnih preparatov pri neoslozhnennoj IMP: issledovanie rezistentnosti vozбудitelej «DARMIS» [Empirical choice of antimicrobial agents in uncomplicated UTI: DARMIS pathogen resistance study]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija* [Experimental and Clinical Urology]. 2012; №2: 78-83. (in Russ.).]
  40. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016 – 121 с. [Jakovleva S.V., Sidorenko S.V., Rafal'skogo V.V., Spicha T.V., editors. *Strategija i taktika racional'nogo primeneniya antimikrobnih sredstv v ambulatornoj praktike: Evrazijskie klinicheskie rekomendacii* [Strategy and Tactics for the Rational Use of Antimicrobials in Outpatient Practice: Eurasian Clinical Guidelines]. M: Izdatel'stvo «Pre100 Print» [Publishing house «Pre100 Print»]. 2016. (in Russ.).]
  41. Vervoort J, Xavier BB, Stewardson A, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Adriaenssens N, Kowalczyk A, Lammens C, Harbarth S, Goossens H, Malhotra-Kumar S. Metagenomic analysis of the impact of nitrofurantoin treatment on the human faecal microbiota. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jul;70(7):1989-92. DOI: 10.1093/jac/dkv062
  42. Kahlmeter G, Poulsen HO: Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO.SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 39: 45-51. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013
  43. Применение нитрофуранов при инфекции мочевых путей. [Primenenie nitrofurantoinov pri infekcii mochevyh putej] [Use of nitrofurans in urinary tract infections]. [https://www.umedp.ru/articles/primeneniye\\_nitrofurantoinov\\_pri\\_infektsii\\_mochevykh\\_putey.html](https://www.umedp.ru/articles/primeneniye_nitrofurantoinov_pri_infektsii_mochevykh_putey.html) (accessed: 20.07.2021). (in Russ.).
  44. Sanchez GV, Baird AM, Karlowsky JA, Master RN, Bordon JM. Nitrofurantoin retains antimicrobial activity against multidrug-resistant urinary *Escherichia coli* from US outpatients. *JAntimicrob Chemother.* 2014 Dec; 69(12):3259-62. DOI: 10.1093/jac/dku282
  45. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol.* 2017 Mar; 12: 239 - 246. DOI: 10.2217/fmb-2016-0145
  46. Porreca A, D'Agostino D, Romagnoli D, Del Giudice F, Maggi M, et al. The Clinical Efficacy of Nitrofurantoin for Treating Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *Urologia Internationalis.* 2021; 105(7): 531-540. DOI: 10.1159/000512582
  47. Williams G, Craig J.C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 1;4(4): CD001534. DOI: 10.1002/14651858.CD001534.pub4
  48. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther.* 1999 Nov; 21(11): 1864-1872. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)86734-X
  49. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, Kosiek K, Martinez de Tejada B, Roux X, Shiber S, Theuretzbacher U, von Dach E, Yahav D, Leibovici L, Godycki-Cwirko M, Mouton JW, Harbarth S. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 May 1;319(17):1781-1789. DOI: 10.1001/jama.2018.3627
  50. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013; 190: 1981-1989. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.142
  51. Droupy S. The therapeutic approach to different forms of cystitis: impact on public health. *Urologia.* 2017 Sep 14; 84 (Suppl 1): 8 – 15. DOI: 10.5301/uj.5000262
  52. Costantini E, Lazzeri M, Pistolesi D, Del Zingaro M, Frumenzio E., Boni A. Pietropaolo A, Fragala E, Porena M. Morphological changes of bladder mucosa in patients who underwent instillation with combined sodium hyaluronic acid-chondroitin sulphate (Ialuriol®). *Urol Int.* 2013; 91(1): 81 – 8. DOI: 10.1159/000345047
  53. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans—a review. *Neurourol Urodyn.* 2013 Jan; 32(1): 9 – 18. DOI: 10.1002/nau.22256
  54. Kurt G. Naber. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron ®N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res Rep Urol.* 2013;5: 39 – 46. DOI: 10.2147/RRU.S39288
  55. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Holler M, Steindl H, Naber KG. 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(3):327-336. DOI: 10.1159/000493368
  56. Захарова И.Н., Османов И.М., Мачнева Е.Б., и др. От бактериурии до микробиома мочевых путей: эволюция взглядов ученых и клиницистов. *Медицинский совет*. –2018. – 17. – С. 168–176. [Zaharova I.N., Osmanov I.M., Machneva E.B., et al. Ot bakteriiurii do mikrobioma mochevyh putej: jevoljucija vzgljadov uchenyh i klinicistov [From bacteriuria to urinary tract microbiome: evolution of scientists' and clinicians' views]. *Medicinskij sovet* [Medical Advice]. 2018; 17:168–176. (in Russ.).]
  57. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, Malossini G, Boddì V, Bartoletti R. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis.* 2012; 55(6): 771–7. DOI: 10.1093/cid/cis534
  58. Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 11;2015(11):CD000491. DOI: 10.1002/14651858.CD000491.pub3
  59. Small FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 7(8): CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub4