doi: 10.17116/terarkh20158711123-133

© И.Г. Каюков, 2015

Этиопатогенетические основы антибактериальной терапии и профилактики инфекций мочевых путей

И.Г. КАЮКОВ

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава Росси, Санкт-Петербург, Россия

The etiopathogenetic bases for antibacterial therapy and prevention of urinary tract infections

I.G. KAYUKOV

Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Аннотация

В статье обсуждается патогенез инфекций мочевых путей, механизмы формирования устойчивости их возбудителей к антибактериальным препаратам и уросептикам, подходы к определению тактики ведения больных.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, этиология, патогенез, лечение, профилактика.

The paper discusses the pathogenesis of urinary tract infections, the mechanisms of resistance in their pathogens to antimicrobials and uroseptics, and approaches to defining patient management tactics.

Keywords: urinary tract infections, etiology, pathogenesis, treatment, prevention.

ББ — бессимптомная бактериурия
ИМП — инфекции мочевых путей
ЛПС — липополисахариды
МП — мочевые пути
ОП — островки патогенности
ПН — пиелонефрит
ТМП — триметоприм
NLR — Nacht-LRR
TLR — Toll-like-рецептор

Распространенность и социальная значимость инфекций мочевых путей (ИМП). Данный вид инфекции — разнородная группа заболеваний, которая встречается весьма часто и по некоторым данным по распространенности уступает только острым респираторным инфекциям. ИМП наиболее часто наблюдаются у женщин. У 50% всех женщин во взрослом возрасте возникает, по крайней мере, один эпизод острого цистита и у 1 из 4 из них проявляются рецидивы этого заболевания. При этом возможность развития ИМП у девочек и девушек нарастает с возрастом, достигая максимума примерно к 20 годам. У женщин вероятность развития клинически значимой ИМП в течение жизни достигает 60%. В целом заболеваемость ИМП у женщин имеет два пика: период наибольшей половой активности (20—40 лет) и возраст старше 60 лет (постменопауза). У 50% всех женщин во взрослом возрасте возникает, по крайней мере, один эпизод острого цистита. Около 11% женщин старше 18 лет указывают на перенесенный эпизод ИМП на протяжении предыдущего года. ИМП очень часто приобретают рецидивирующее течение (рецидивирующие ИМП). У женщин, заболевших ИМП, рецидивы данных заболеваний (главным образом, цистита) возникают в 16—25% всех случаев в течение 6 мес и у 40—50% на протяжении года, несмотря на антибактериальную терапию [1—5].

Пиелонефрит (ПН) — менее распространенный тип ИМП, чем цистит. Результаты популяционных исследований показали, что ежегодная частота выявления ПН у амбулаторных больных равна 12—13 на 10 000, а среди госпитализированных — 3—4 на 10 000. Распространенность так называемой бессимптомной бактериурии (ББ) у практически здоровых женщин нарастает с возрастом, составляя 1% у девочек в возрасте 5—14 лет и достигая 20% у 80-летних [3].

Широкая распространенность ИМП определяет их высокую не только медицинскую, но и социальную значимость. Ежегодно в США ИМП служат причиной около 7 млн амбулаторных посещений, 1 млн обращений за скорой медицинской помощью и 100 000 госпитализаций [6]. В этой же стране в 2000 г. общие расходы на лечение пациентов с ИМП, исключая затраты на приобретение лекарств, назначенных амбулаторным пациентам, достигли примерно 2,5 млрд долларов [3, 4].

Отдельную, но очень важную проблему составляют ИМП, связанные с катетеризацией мочевого пузыря. Они не только ведут к значительному увеличению расходов на лечение больных, которым требуются эти манипуляции, но и служат резервуаром для антибиотикорезистентных штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций. Через 2 дня после постановки постоянного катетера вероятность развития бактериурии увеличивается на 5—10% каждые сутки. Причем даже однократная катетеризация мочевого пузыря сопряжена с 1—2% риска развития инфекции [2, 7]. Распространенность ИМП в России составляет около 1000 случаев на 100 000 населения в год (в 2000 г. 1245,3 на 100 000 населения). В 1997 г. по поводу ИМП госпитализированы 332 239 человек. Заболеваемость острым циститом в Российской Федерации составляет 26—36 млн случаев в год [8, 9]. Следует отметить, что распространенность различных заболеваний различается в регионах Российской Федерации. Так, воспалительные заболевания (хронический ПН, простатит, эпидидимит, орхит и др.) наи-

Контактная информация:
Каюков И.Г. — каф. нефрологии и диализа;
e-mail: kaukov@nephrolog.ru

более часто встречаются на Северном Кавказе (32%), Урале (48%) и в Восточной Сибири (30%) [9].

Несмотря на успехи современной медицины, проблема терапии и профилактики этих заболеваний далека от разрешения. В настоящее время почти катастрофический характер принимает рост заболеваемости инфекциями, в том числе ИМП, вызываемых мультирезистентными к антибиотикам микроорганизмами. При этом драматическая ситуация складывается с рядом препаратов, которые до последнего времени считались едва ли ни «золотым стандартом» в лечении ИМП, — фторхинолонами [10—15].

На сегодняшний день существует ряд проблем, связанных с различиями в представлениях об определениях, классификациях, стратификации тяжести, подходах к диагностике, лечению и профилактики ИМП. В связи с этим весьма важно, что сравнительно недавно опубликованы несколько очень серьезных международных и национальных Российских документов, относящихся к вопросам ИМП. Это Рекомендации по урологическим инфекциям Европейской урологической ассоциации (ЕУА; далее — Рекомендации ЕУА), изданные в 2011 г., и частично пересмотренные в 2013 г. [16]. Пересмотр Международных клинических рекомендаций по лечению острого неосложненного цистита и ПН у женщин Общества инфекционных заболеваний Америки и Европейского общества по микробиологии и инфекционным заболеваниям [17]. Наконец, несколько изданий (последнее 2015 г.) Российских национальных рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (далее Российские Рекомендации) [18]. Хотя не все положения, приведенные в данных трудах, представляются абсолютно бесспорными, именно они будут определять врачебную тактику в отношении больных ИМП в ближайшие годы.

В настоящем сообщении мы постараемся рассмотреть некоторые аспекты антибактериальной терапии и профилактики ИМП на основе этиопатогенетического подхода в свете последних международных рекомендаций и национальных рекомендаций.

Этиология. ИМП — заболевания, вызываемые разными возбудителями и существенно различающиеся по клинической картине. Спектр этих патологий может варьировать от спонтанно разрешающегося цистита (или даже ББ) до угрожающего жизни септического синдрома [16]. Учитывая, что моча здорового человека, находящаяся в мочевых путях — МП (за исключением нижней трети уретры у женщин), стерильна, ИМП, обычно, определяют как состояния, при которых микроорганизмы вне зависимости от их количества размножаются внутри МП. ИМП могут вызываться очень широким спектром возбудителей. При этом они необязательно должны быть бактериями. Однако большая часть осложненных и неосложненных ИМП вызывается именно бактериальными агентами **(табл. 1, рис. 1)**, а главное место среди них занимает *Escherichia coli*.

Патогенез. Следует отметить, что в последние 2—3 десятилетия микробиологи, иммунологи и молекулярные биологи сделали ряд замечательных открытий, которые перевернули многие устоявшиеся представления о механизмах развития инфекционного процесса. В полной мере это относится и к наиболее частому возбудителю ИМП — кишечной палочке. *E. coli* — бактериальный комменсал (микроорганизм, живущий за счет макроорганизма, но не приносящий ему вреда), существующий в кишечнике млекопитающих **(рис. 2)**. Однако могут появляться и патогенные штаммы этого микроорганизма. Диареегенные штаммы *E. coli* вызывают колит и гастроэнтерит. Различные внекишечные патогенные штаммы *E. coli* (extraintestinal pathogenic *E. coli* — ExPEC), включают, в частности, наиболее интересующие нас уропатогенные штаммы *E. coli* (uropathogenic *E. coli* — UPEC).

В последнее время выяснены механизмы размножения уропатогенных штаммов *E. coli* **(рис. 3)**. Эти бактерии сначала прикрепляются к мембранам клеток хозяина за счет адгезинов, содержащихся на верхушках пилей, затем проникают внутрь клетки, где начинают размножаться, формируя «внутриклеточные бактериальные сообщества» и образуя так называемые биопленки, которые, по-видимому, могут располагаться как внутриклеточно, так и на поверхности клеточных мембран. Биопленки надежно защищают внутриклеточную колонию, в том числе от воздействия антимикробных препаратов. Когда масса размножающихся бактерий достигает критического уровня, микробы просто разрывают клетку и, выходя из нее, атакуют соседние или ниже лежащие. При этом часть бактерий проходит процесс филаментации, значительно увеличиваясь в длину. Считается также, что в форме филамент микроорганизмы резистентны к антибиотикам **(см. рис. 3)**. Такой механизм получил название «патогенетический каскад» уропатогенной *E. coli* [20]. В возможности его существования в эпителии мочевого пузыря практически нет сомнений. Однако вопрос о наличии такого каскада в других отделах МП пока остается открытым.

По нашему мнению, из наличия данного каскада вытекают по крайней мере два следствия. Во-первых, на его основе можно объяснить патогенез столь распространенного заболевания, как рецидивирующий цистит. Во-вторых, за счет кругооборота бактерий в эпителии мочевого пузыря создается второй резервуар *E. coli* (первым, естественно, является толстая кишка). Считаем, что наличие дополнительного резервуара бактерий непосредственно в МП может облегчить проникновение микроорганизмов в вышележащие отделы МП, в том числе в почку.

В фимбриях и на поверхности мембран бактериальных клеток имеются адгезины, ответственные за «прилипание» бактерий к клеткам «хозяина» [21]. Известно несколько типов фимбрий (P-пили, S/F1C-пили, пили 1-го типа и др.). Показано, что вид заболевания, вызываемый данным штаммом *E. coli*, в определенной, но не абсолютной мере зависит от типа его фимбрий. В частности, наличие P-пилей часто, хотя и не всегда, ассоциируется с ПН. Например, C. Garofalo и соавт. [22], выполнив иммуноблот-анализ изолятов *E. coli* у женщин с различными видами ИМП, в том числе с ПН, пришли к следующему заключению: «К нашему удивлению, ни один из «пиелонефритных» изолятов не содержал каких-либо генов внутри pap-оперона и, следовательно, не экспрессировал P-пили... Напротив, все «пиелонефритные» изоляты, также как изоляты больных с бессимптомной бактериурией, острым и рецидивирующим циститом, имели ген *fimH*» [т.е. имели пили 1-го типа — *примеч. автора*].

***Таблица 1*. Микроорганизмы, вызывающие различные виды ИМП (по [19])**

Микроорганизм	ИМП, %			
	острый неосложненный цистит	острый неосложненный ПН	осложненные	связанные с катетером
E. coli	68	89	32	24
Staphylococcus spp.	8	0	1	0
Proteus	6	4	4	6
Klebsiella	4	4	5	8
Enterococci	3	0	22	7
Pseudomonas	0	0	20	9
Смешанные	3	5	10	11
Прочие	0	0	15	8

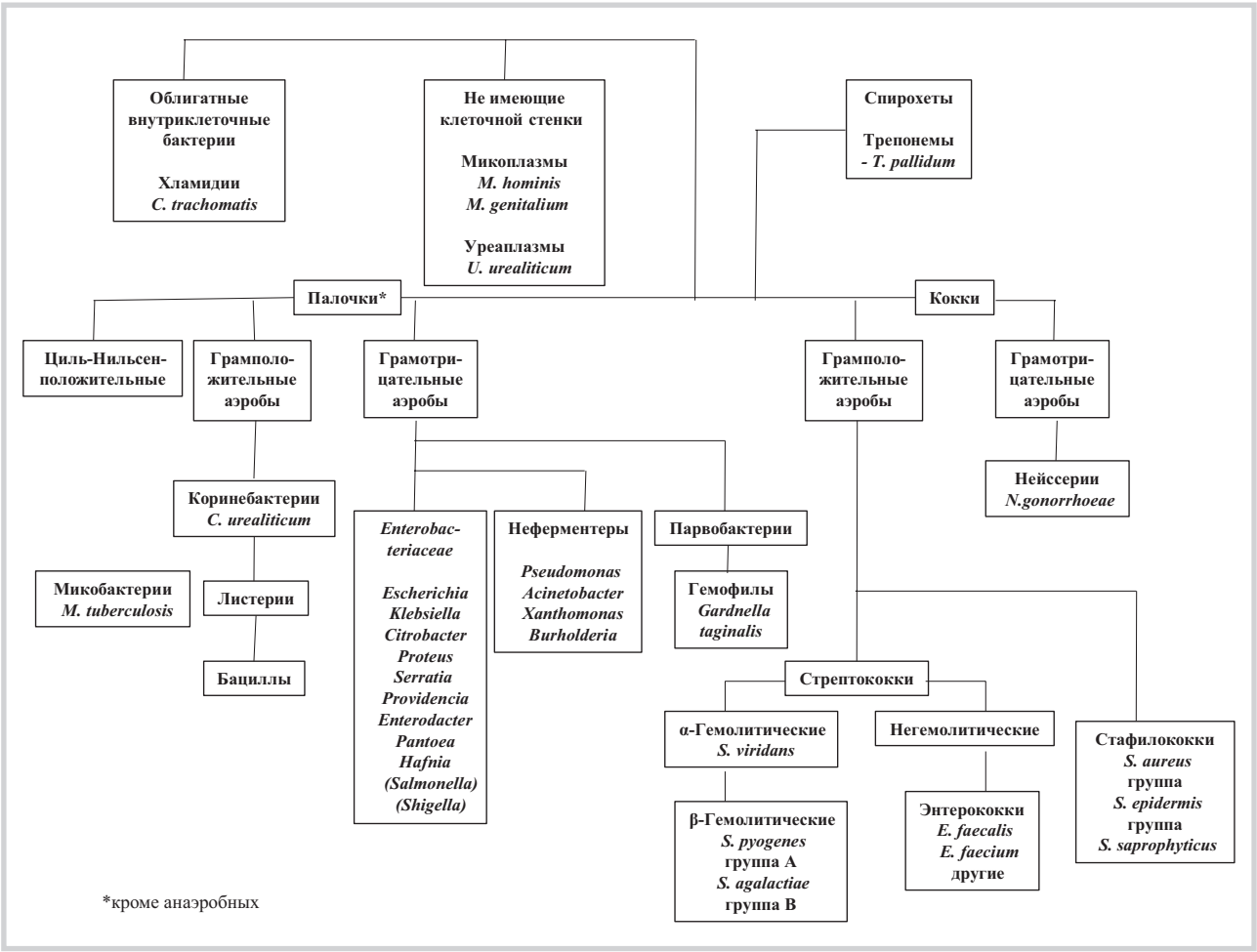


Рис. 1. **Возбудители инфекций мочевых путей. По [16] с незначительными изменениями.**

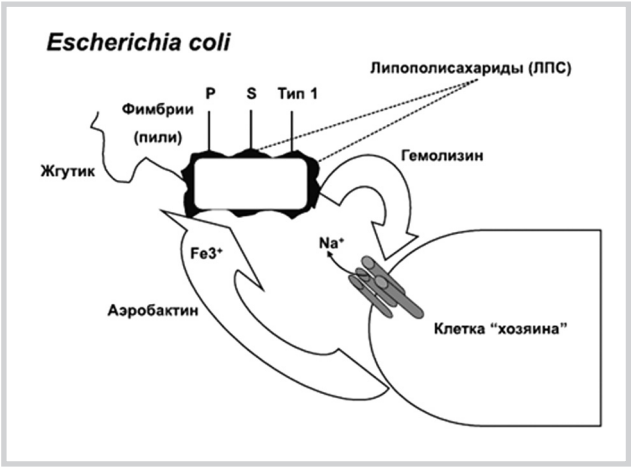


Рис. 2. **Строение *E. coli*.**

ЛПС — компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Жгутики — ответственны за подвижность бактерий. Фимбрии и поверхность мембран бактериальных клеток имеют адгезины, ответственные за прилипание бактерий к клеткам «хозяина». Аэробактин — необходим для обеспечения железом бактерий, из низкосодержащей железо среды мочевого тракта. Гемолизин — отвечает за формирование пор на клетках «хозяина».

Инфицирование МП происходит в основном своими собственными уропатогенными штаммами кишечной палочки (аутоинфицирование) [23]. Очевидно, что этому способствуют особенности строения мочеполовой системы женщин. Однако есть данные, что ИМП, вызванные *E. coli*, могут развиваться за счет зараженных продуктов и других предметов [24]. Имеются также сведения, что в ряде случаев ИМП могут быть передаваемыми половым путем [25]. Последнее, естественно, необходимо учитывать при выборе тактики лечения и профилактики.

Следующее важное звено, в этиопатогенезе ИМП — наличие у *E. coli* жгутика. По общему правилу он отвечает за подвижность бактерий, играя роль своеобразного «пропеллера» или «гребного винта». Жгутики грамотрицательных бактерий имеют очень сложное строение. В основании жгутика находится базальное тельце, включающее специфическую для жгутиков секреторную систему (секреторная система тип III — T3SS), расположенную во внутренней мембране и непосредственно под ней. Гибкий «крюк» прикреплен к жесткому филаменту. Внутри жгутик полый и имеет канал диаметром около 2 нм. На верхушке канал закрыт специальной крышкой. Основным белковым компонентом жгутика является флагеллин [26—30].

Жгутики различных бактерий вращаются с разной скоростью. У кишечной палочки она составляет около 15 000 об/мин. Скорость вращения жгутика у *Vibrio* может достигать 100 000 об/мин(!) [28]. Энергия для такого вращения поступает при гидролизе АТФ. При этом в составе базального тельца имеются белки, проявляющие свойства H+АТФаз. У энтеропатогенных *E. coli* — EscN (собственно АТФаза) и EscL (регулятор АТФазы). При вращении

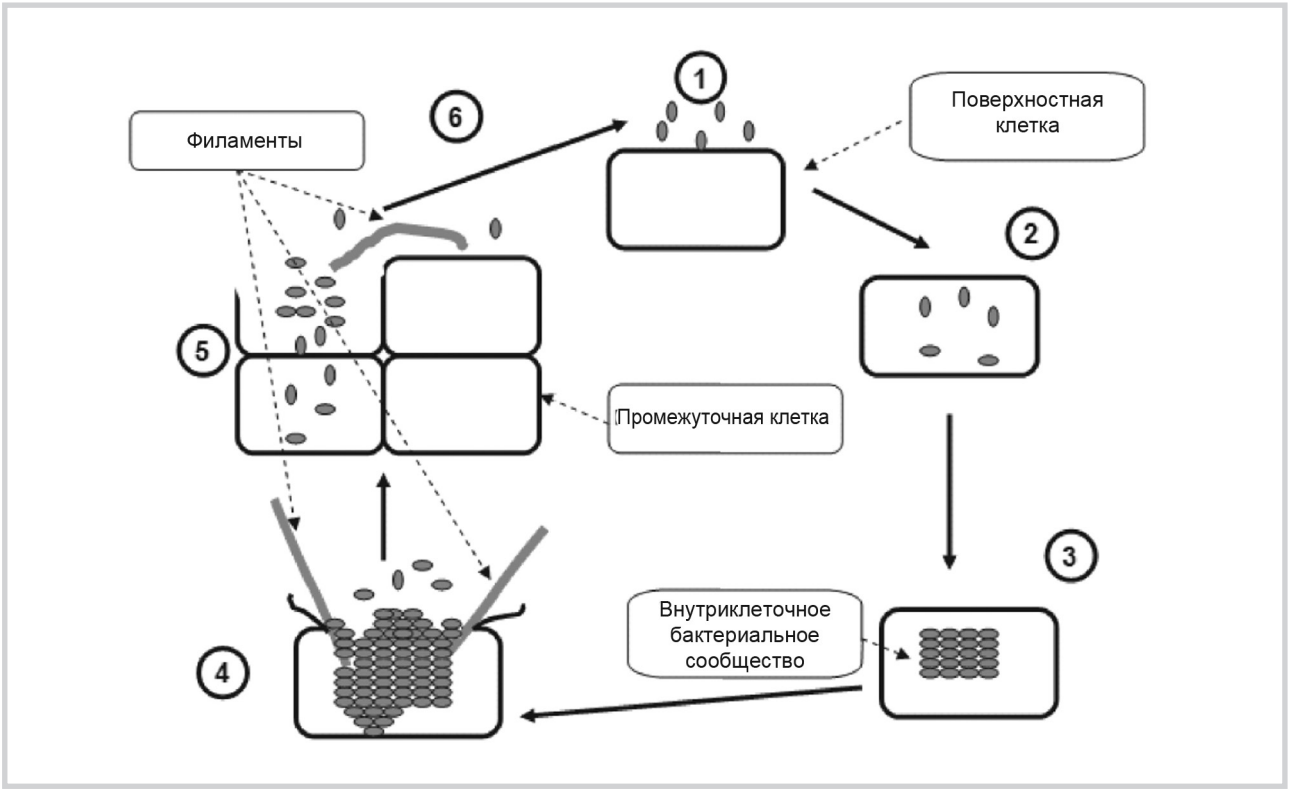


Рис. 3. **Патогенетический каскад уропатогенной *E. coli* в эпителии мочевого пузыря.**

1 — связывание бактерии с клеткой; 2 — инвазия и репликация; 3 — формирование биопленок; 4 — нарастание биомассы и разрыв клетки; 5 — «атака» новой клетки; 6 — повторение цикла. Остальные объяснения в тексте. По [20] с изменениями.

жгутика под действием АТФазы происходит транслокация протонов внутрь бактериальной клетки. Есть основания полагать, что подвижность *E. coli* достаточно велика, чтобы они могли продвигаться по МП против тока мочи [31].

Жгутиковый ансамбль грамотрицательных бактерий формируется путем самосборки. При этом он может собираться в виде собственно жгутика («пропеллера») либо так называемой инъецисомы. Последняя представляет по сути полое сверло, которое, вращаясь с большой скоростью, пронизывает цитоплазматические мембраны клеток хозяина (в данном случае эпителия МП и, возможно, почечных канальцев). После этого в клетку впрыскиваются специальные регуляторные протеины, которые изменяют ее деятельность в желательном для микроорганизма направлении [26, 30].

На наш взгляд, существует еще одна возможность, способствующая попаданию *E. coli* в почку из нижележащих отделов МП (мочевого пузыря). Она связана с наличием, уже упомянутого, патогенетического каскада уропатогенной *E. coli* **(рис. 3)**. Существование его в мочевом пузыре можно считать практически доказанным. Однако можно допустить наличие такого каскада (доказательства этого пока неизвестны) и в вышерасположенных отделах МП, например, в мочеточниках и почечных лоханках. Однако можно допустить (этот механизм доказательства пока неизвестен) и в вышерасположенных отделах МП, например, в мочеточниках и почечных лоханках. Если это допущение справедливо, то на определенных этапах каскада (в момент выхода бактерий из разорванной эпителиальной клетки) может происходить инфицирование соседних клеток, в том числе вышележащих. Вероятность последнего увеличивается, если момент разрыва клетки совпадет с фазой диастолы перистальтики мочеточника. Таким образом, продвижение *E. coli* к почке может происходить не только за счет «плавания», но и «по стеночке» (контактно-клеточный путь). Понятно, что пока все эти соображения сугубо умозрительны и нуждаются в проверке.

Тем не менее возникает резонный вопрос: почему *E. coli*, бактерия, эволюционно приспособленная для обитания в кишечнике, начинает вдруг мигрировать в МП. Ответ на него неожиданно оказался довольно простым. В основе него лежит хорошо известное свойство микроорганизмов — хемотаксис. Бактериальный хемотаксис является феноменом, за счет которого бактериальные клетки ощущают изменения в химическом составе окружающей среды и передвигаются к аттрактантам от репеллентов. Как и другие биологические сенсорные системы, бактериальный хемотаксический путь позволяет клетке адаптироваться к персистированию химических стимулов [32]. Проще говоря, бактерии (как и другие микроорганизмы) способны «убегать» из среды обитания, содержащей неблагоприятные и опасные для них химические соединения или мигрировать в другое окружение, например изобилующее подходящими для них питательными веществами.

Основными факторами трансдукции сигнала в системе хемотаксиса у *E. coli* являются трансмембранный хемотаксический метилакцептирующий белок (MCP) и 6 цитозольных протеинов: CheA, CheB, CheR, CheW, CheY and CheZ. Рецепторы формируют комплекс с гистидиновой киназой CheA с помощью адаптерного протеина CheW. Аутофосфорилационная активность CheA угнетается (усиливается), когда хемоаттрактант (репеллент) связывается с рецептором. Активированная гистидинкиназа CheA получает фосфатную группу за счет аутофосфорилирования и передает ее регулятору ответа CheY или демитилированному энзиму CheB. Фосфорилированный CheY может связываться со жгутиковым мотором, изменяя его активность. Хемотаксической адаптации *E. coli* способствует метилирование и деметилирование хеморецепторов, катализируемых CheR и CheB-P соответственно [33].

В частности, выяснилось, что штаммы—комменсалы кишечной палочки хорошо приспособлены для получения энергии из углеводов кишечного содержимого, которыми оно изобилует.

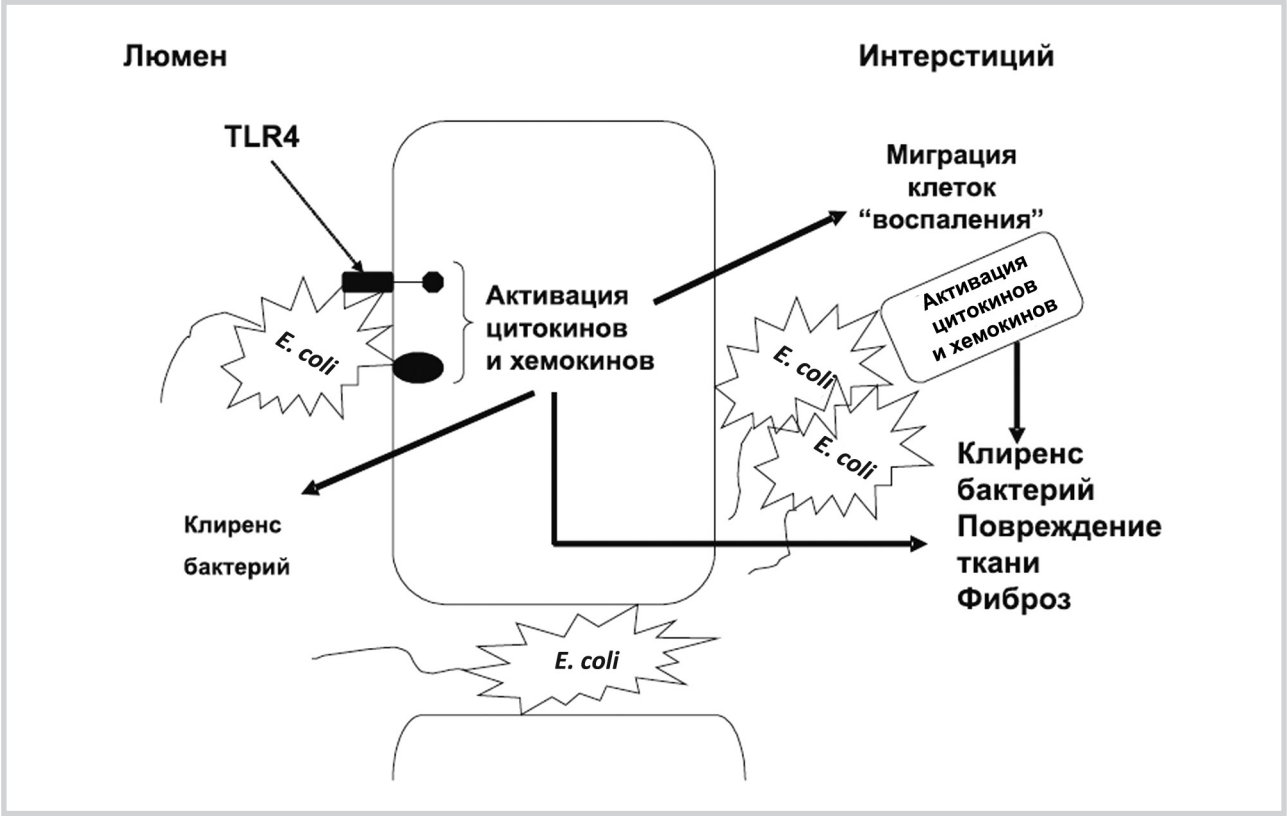


Рис. 4. **Возможные последствия взаимодействия *E. coli* с TLR4 эпителия почечных канальцев (объяснения в тексте).**

В то же время уропатогенные, фактически мутантные штаммы *E. coli*, не утрачивая эту способность, приобретают свойства, позволяющие им питаться азотистыми соединениями, которыми богата моча. Кроме того, они получают механизмы обеспечения железом, которым содержимое МП, напротив, относительно бедно [34, 35].

Гены, кодирующие факторы вирулентности экстраинтестинальных штаммов кишечной палочки, часто объединяются в геномные кластеры, известные как островки патогенности (ОП) [36]. Такие гены контролируют множество фимбриальных и нефимбриальных адгезинов, токсинов и систем обеспечения бактериальной клетки железом [37, 38].

ОП у комменсалов *E. coli* не выявлено, геном микроорганизма в среднем составляет около 2000 генов, тогда как ожидаемое число генов, например у «пиелонефритного» штамма CFT073, насчитывает 5388. Очевидно, что многие из этих генов кодируют уже упомянутые факторы вирулентности (в том числе способность потреблять питательные вещества, неприемлемые для непатогенных бактерий). Это расширяет возможности патогенных штаммов адаптироваться к изменениям окружающей среды и колонизировать новые места обитания, в частности МП [34]. Если уропатогенные штаммы *E. coli* действительно сохраняют способность использовать углеводы и приобретают свойства потреблять азотистые соединения, то можно попытаться объяснить и смысл их продвижения вверх по МП и даже «желание» проникнуть в почечные канальцы. Именно в проксимальных канальцах в большом количестве имеются глюкоза и аминокислоты, которые в итоге там полностью реабсорбируются. Поэтому с позиций хемотаксиса перемещение уропатогенных штаммов *E. coli* максимально вверх по МП означает их стремление проникнуть в наиболее благоприятные места обитания.

Еще один важный момент, который имеет прямое отношение к патогенезу ИМП и особенно ПН, — взаимодействие бактерии с клеткой хозяина. За последние годы здесь достигнуты колоссальные успехи и связаны они с открытием так называемых Toll-like-рецепторов (TLRs), играющих ключевую роль в распознавании ассоциированных с патогеном молекулярных структур (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) и инициации иммунного ответа [39].

В настоящее время у млекопитающих описано 13 типов TLR, из которых TLR1—TLR10 экспрессируются у человека: TLR1 и TLR2 локализованы в лейкоцитах, TLR2 и TLR4 — в моноцитах, TLR7, TLR9, TLR10 — в макрофагах, молодых дендритных клетках, клетках-киллерах, Т- и В-клетках. В почках TLR4 выявляют в париетальных клетках капсулы Боумена, проксимального извитого канальца (ПИК), толстого восходящего отдела петли Генле (ТолВПГ), дистального канальца (ДК), собирательной трубки (СТ). Лигандом для этих рецепторов и служат ЛПС наружной мембраны кишечной палочки [39—41].

Взаимодействие ЛПС с TLR4 приводит к лавине очень сложных событий, что заканчивается активацией различных про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Цель этой реакции — уничтожить пришельца (обеспечить клиренс бактерий). Однако в ряде ситуаций воспалительная реакция может стать сверхмощной. Тогда те же самые цитокины и хемокины, которые должны уничтожать микроорганизм, начинают повреждать собственную ткань почки. В итоге это заканчивается фиброзом [39—41] **(рис. 4)**.

Следует отметить, что система распознавания бактериальных агентов не исчерпывается только TLRs. Существуют сравнительно недавно открытые Nacht-LRR-рецепторы (NLR), включающие Nod1 и Nod2 (видимо, поэтому их еще называют Nod-like-рецепторами), RIG-like-рецепторы (RLRs) и связывающие маннозу лектины [41, 42]. Тем не менее о лигандах и функции, а тем более участии данных рецепторно-сигнальных систем в развитии инфекционно-воспалительных процессов в мочевыделительной системе пока мало что известно.

Механизмы устойчивости к противомикробным препаратам возбудителей ИМП. Как уже не раз отмечалось ранее, проблема резистентности патогенов, в том числе вызывающих ИМП, при-

Таблица 2. **Механизмы устойчивости *E. coli* к антибиотикам (по [15])**

Механизм	Пример	Антибиотики
Ферментная инактивация	β-Лактамазы: TEM-тип; SHV-тип.	Пенициллины широкого спектра
	β-Лактамазы расширенного спектра: TEM/SHV-тип варианты; Кластеры: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25; GES/PER/VEB типы (менее часто)	Пенициллины и цефалоспорины
	Класс A: сериновые карбапененмазы; Класс B: метало-β-лактамазы с ионом цинка в активном центре; Класс D: OXA β-лактамазы	Карбапенемы
Хромосомные мутации	Изменения ферментов-мишеней: ДНК-гираза, топоизомераза IV. Снижение поступления в бактериальную клетку: уменьшение мембранной проницаемости; нарастание экспрессии насосов, удаляющих антибиотик	Хинолоны
Опосредованная плазмидами резистентность к хинолонам	TMQRs: Qnr, AAC(6')-Ib-cr, QepA, OqxAB	
Ферментная инактивация	Ацетилтрансферазы, нуклеотидилтрансферазы, фосфотрансферазы	Аминогликозиды
Снижение поступления в бактериальную клетку	Уменьшение проницаемости мембран; нарастание экспрессии насосов, удаляющих антибиотик	
16S rРНК	Семейство ArmA/Rmt	

обретает глобальный характер. Этим вопросам посвящены множество исследований и серия подробных обзоров [3, 10—14]. Замечательные обзорные работы на русском языке по устойчивости к фторхинолонам [43] и β-лактамам [44] опубликованы С.В. Сидоренко и И.Г. Березниковым.

В принципе резистентность патогенов, вызывающих ИМП, может определяться различными путями. Если посмотреть на проблему более узко: грамотрицательные микроорганизмы (в первую очередь *E. coli*) и наиболее распространенные антибактериальные средства (β-лактамы, фторхинолоны, аминогликозиды), то можно выделить не так много механизмов антибактериальной устойчивости **(табл. 2, рис. 5)**.

Во-первых, для угнетающего воздействия на бактериальную клетку антибиотик должен в нее сначала проникнуть. Такое проникновение в случае грамотрицательных бактерий происходит, в частности, через специальные структуры («порины»). Мутация генов, контролирующих эти образования, может привести к тому, что наружная мембрана грамотрицательного микроорганизма становится непроницаемой или малопроницаемой для антимикробного препарата **(см. рис. 5)**. Второй известный механизм связан с нарастанием экспрессии насосов, которые способны выводить антибиотик, например из пространства между наружной и внутренней мембраной грамотрицательных бактерий **(см. рис. 5)**. Третий механизм — ферментная инактивация имеет важнейшее значение в развитии резистентности к β-лактамам, в том числе карбапенемам. β-Лактамазы и карбапенемазы действуют в межмембранном пространстве, инактивируя соответствующие препараты **(см. рис. 5, см. табл. 2)** и противодействуя их эффекту на синтез пептидогликанов. Наконец, в-четвертых, огромное значение в формировании резистентности к фторхинолонам приобретают мутации мишеней для действия антибиотика — ферментов ДНКгираза и топоизомераза IV (основная функция ДНКгиразы — поддержание отрицательной суперспирализации бактериальной хромосомы; топоизомеразы IV — разделение родительской хромосомы на две дочерние после завершения процесса репликации).

Формирование резистентности и распространение нечувствительных к антибиотикам штаммов бактерий (в том числе *E. coli*) определяется как мутациями соответствующих генов, так и способностью микроорганизмов легко обмениваться между собой генетическим материалом в процессе конъюгации. Горизонтальной передаче генетического материала, в том числе ответственного за формирование резистентности к антибиотикам, от микроба к микробу способствует наличие у прокариот дополнительных, весьма мобильных цитоплазматических резервуаров генетической информации — плазмид [10]. При этом резистентные штаммы *E. coli* зачастую являются и наиболее вирулентными [11].

Антибактериальная терапия. Несмотря на успехи микробиологии, иммунологии и молекулярной биологии в раскрытии интимных механизмов взаимодействия возбудитель—хозяин, в том числе в приложении к ИМП, пока почти не предложено клинически приемлемых подходов, которые воздействовали бы на определенные звенья воспалительной реакции, тем самым подавляя или направляя ее в нужное русло. В силу этого терапия ИМП во многом, но не исключительно (поскольку в ряде случаев адекватное лечение осложненных ИМП требует хирургических вмешательств или иных урологических пособий), базируется на использовании тех или иных антибактериальных препаратов.

По нашему мнению, наличие клинических проявлений ИМП, будь то острый процесс или обострение хронического, требует обязательного назначения противомикробных препаратов. В таких ситуациях категорически нельзя ограничиваться только попытками применения, например, уроантисептиков растительного происхождения. Однако очень важно, что при наличии обструкции МП антибактериальные средства не могут применяться до ее устранения. В противном случае резко возрастает вероятность развития бактериального эндотоксического шока.

От ряда многих противомикробных препаратов, применявшихся ранее для терапии ИМП, приходится отказываться из-за появления большого количества резистентных к ним штаммов микроорганизмов. В силу этого современный спектр лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения ИМП достаточно узок **(табл. 3)**.

В Рекомендациях ЕУА сделана попытка унифицировать подходы к антибактериальной терапии различных вариантов ИМП [16]. Так, при остром неосложненном цистите у женщин в пременопаузе в качестве препаратов первого ряда предлагаются

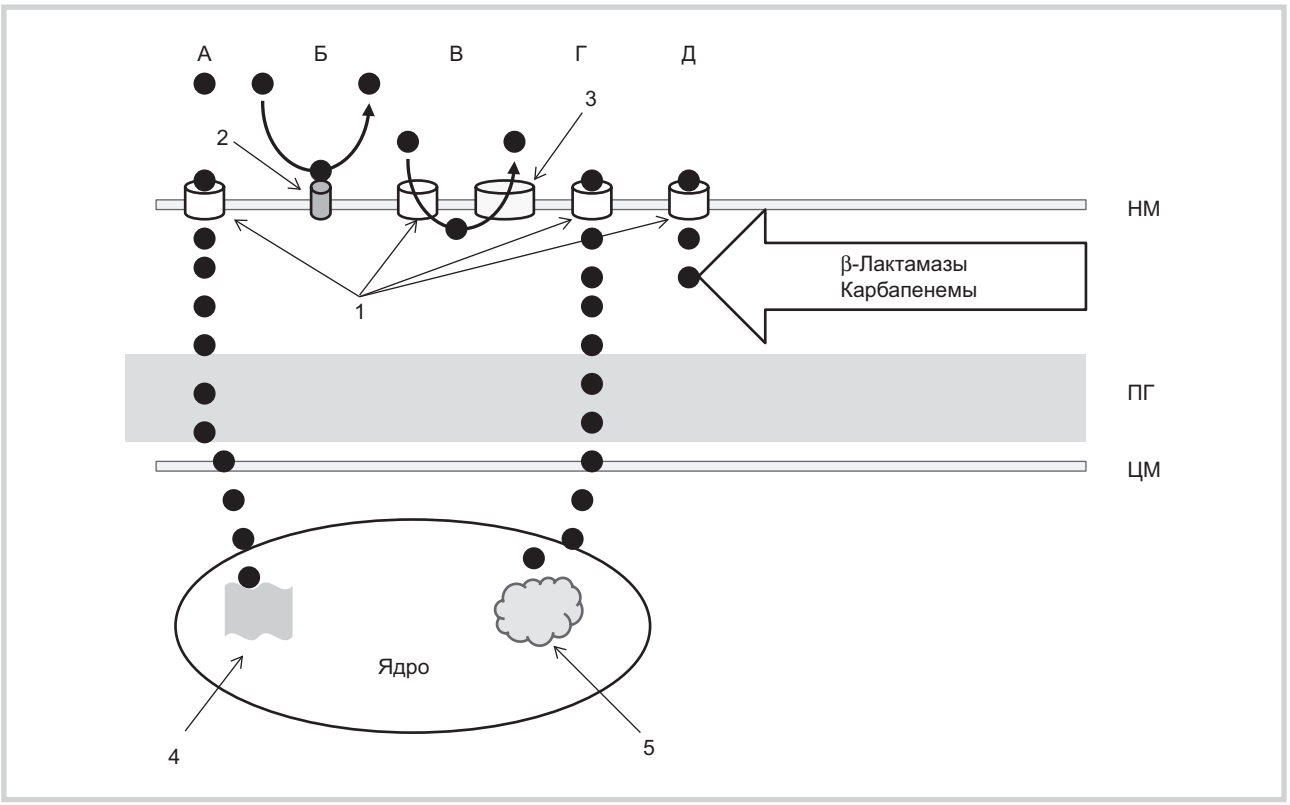


Рис. 5. **Некоторые механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий к антибиотикам (черные кружки).**

А — воздействие антибиотика на чувствительную бактерию; Б — уменьшение мембранной проницаемости для антибиотика; В — экспрессия дополнительных насосов, выносящих антибиотик; Г — мутация мишени антибиотика; Д — действие ферментов, разрушающих антибиотик; 1 — нормальные порины, 2 — мутантный порин, 3 — насос, обеспечивающий выброс антибиотика, 4 — нормальная мишень антибиотика (например, гираза, топоизомераза IV), 5 — мутантная мишень.

фосфомицина трометамол, нитрофурантоин макрокристаллический и пивмециллинам. В качестве альтернативных препаратов предлагаются ципрофлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, цефподоксима проксетил. При локальной резистентности *E. coli* <20% допустимо использование триметоприма (ТМП) или комбинации ТМП/сульфаметоксазол.

При неосложненном ПН легкой и средней степени у женщин в пременопаузе для начала эмпирической антибактериальной терапии рекомендован прием ципрофлоксацина или левофлоксацина. Как альтернатива могут рассматриваться цефподоксима проксетил или цефтибутен, эквивалентные фторхинолонам по клиническому, но не микробиологическому эффектам. Только при известной чувствительности патогена (т.е. не для начальной эмпирической терапии) возможно использование ТМП/сульфаметоксазола или ко-амоксиклава.

При тяжелом течении ПН начальная терапия обязательно должна быть парентеральной. Средствами первого ряда остаются ципрофлоксацин и левофлоксацин. Альтернативными препаратами являются цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим, ко-амоксиклав, пиперациллин/тазобактам, гентамицин, амикацин, эртапенем, имипинем/циластатин, меропенем и доripенем. После улучшения пациент может быть переведен на прием одного из перечисленных антибиотиков (если он эффективен в отношении микроорганизма) для завершения 1—2-недельного курса лечения.

В Рекомендациях ЕУА приведен ряд уточнений и ограничений в отношении как использования конкретных препаратов, так и особенностей антибактериальной терапии в различных популяциях пациентов с ИМП. Однако в наши задачи не входит пересказ этого документа. Поэтому ниже мы постараемся дать только отдельные комментарии по вопросам противомикробной терапии ИМП, которые представляются нам наиболее существенными.

Стоит обратить внимание, что Рекомендации ЕУА, как и полагается подобным документам, построены на принципах доказательной медицины. Поэтому некоторые антибактериальные препараты, не прошедшие проверок в контролируемых рандомизированных исследованиях, в них не включены. Поэтому можно полагать, что список противомикробных средств, потенциально эффективных в лечении ИМП, несколько шире. Необходимо иметь в виду, что формальное использование принципов доказательной медицины, произвол и методологические ошибки при построении метаанализов и систематических обзоров могут привести к недостаточно обоснованным заключениям. Блестящий критический анализ данной проблемы дан, в частности, И.С. Палагиным на примере сравнения эффективности «коротких курсов фторхинолонов» и фосфомицина [1].

Следующий момент, заслуживающий комментария, — дозы, особенно длительность применения противомикробных препаратов. В целом современная тактика лечения предполагает возможно наиболее короткие курсы антибиотиков при ИМП, что полностью отражено в Рекомендациях ЕУА [16]. Однако в отношении продолжительности применения отдельных препаратов при конкретных ИМП возникают вопросы. В частности, эксперты ЕУА предлагают назначать при остром несложненном цистите у практически здоровых женщин в пременопаузе ципрофлоксацин по 250 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. У многих отечественных специалистов-практиков столь небольшая доза, особенно малая длительность лечения вызывает недоумение. Результаты некоторых доступных метаанализов, в том числе выпол-

Таблица 3. **Основные группы химиотерапевтических препаратов, применяемых для лечения ИМП у взрослых (по [45])**

Фармакологическая группа	Антимикробная субстанция	Суточная доза	
		внутрь	внутривенно/внутримышечно
β-Лактамы:			
мециллинам	Пивмециллинам	*200—400 мг 2 раза	—
аминопенициллины + ИБЛ	Ампициллин + сульбактам	750 мг 2 раза	0,75—3 г 3 раза
	Амоксициллин + клавулановая кислота	625—1000 мг 3 раза	1,2—2,2 г 3 раза
ацилуреидо-пенициллины + ИБЛ	Пиперациллин + тазобактам	—	2,5—4,5 г 3 раза
Цефалоспорины:			
первого поколения	Цефалексин	Только для профилактики	—
второго поколения	Цефуроксим аксетил	250—500 мг 2 раза	—
	Цефуроксим	—	0,75—1,5 г 3 раза
	Цефотиам	—	1—2 г 2—3 раза
третьего поколения	Цефподоксин проксетил	200 мг 2 раза	—
	Цефиксим	400 мг 1 раза	—
	Цефтибутен	*200—400 мг 1 раза	—
третьего А поколения	Цефотаксим	—	1—2 г 2—3 раза
	Цефтриаксон	—	1—2 г 1 раз
третьего Б поколения	Цефтазидим	—	1—2 г 2—3 раза
четвертого поколения	Цефепим	—	2 г 2 раза
Карбопенемы:			
первого поколения	Эртапенем	—	1 г 1 раз
второго поколения	Имипенем	—	0,5—1 г 3—4 раза
	Меропенем	—	0,5—1 г 3 раза
Фторхинолоны:			
первого поколения	Норфлоксацин	*400 мг 2 раза	—
второго поколения	Ципрофлоксацин	500—750 мг 2 раза	400 мг 2—3 раза
третьего поколения	Левофлоксацин	500 мг 1—2 раза	500 мг 1—2 раза
четвертого поколения	Гатифлоксацин	400 мг 1 раза	400 мг 1 раз
Пиримет амины:			
триметоприм		200 мг 2 раза	—
триметоприм + сульфаметоксазол		160 мг 2 раза 800 мг 2 раза	—
Фосфомицины:			
фосфомицин	Фосфомицин-трометамол	*3 г 1 раз	—
Нитрофураны:			
нитрофуран	Нитрофурантоин	*100 мг 3 раза	—
Аминогликозиды:			
аминогликозид	Гентамицин	—	5—7 мг/МТ 1 раз
	Тобрамицин	—	5—7 мг/МТ 1 раз
	Амикацин	—	15 мг/МТ 1 раз
Оксазолидиноны:			
оксазолиденон	Линезолид	600 мг 2 раза	600 мг 2 раза
Гликопептиды:			
гликопептид	Ванкомицин	—	1 г 2 раза
	Тейкопланин	—	400 мг 2 раза

Примечание. ИБЛ — ингибиторы β-лактамаз; МТ — масса тела (кг); * — рекомендованы для лечения только неосложненных ИМП.

ненных в рамках библиотеки Кокрановского сотрудничества, дают основания полагать, что короткие (3-дневные) курсы фторхинолонов по крайней мере не менее эффективны, чем более продолжительные программы лечения [46, 47]. В то же время результаты других систематизированных исследований свидетельствуют, что 3-дневные курсы антибактериальной терапии цистита у женщин сопоставимы с более длительными программами по клиническому, но не бактериологическому эффектам [48]. В данной связи есть смысл вспомнить бум в отношении режима применения противомикробных препаратов в виде однократной дозы для лечения неосложненных ИМП, охвативший некоторое время назад многих зарубежных специалистов, уже довольно давно сошедший практически на нет [49]. В настоящее время такой режим применяется только в отношении одного препарата — фосфомицина трометамола. По нашему мнению, стремление к использованию коротких и сверхкоротких курсов антибактери-

Таблица 4. **Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с ИМП по «ДАРМИС (многоцентровое исследование динамики антибиотикорезистентности возбудителей ИМП в различных субпопуляциях пациентов)», Россия, 2010—2011 гг.**

Антибиотик	Неосложненные ИМП (*n*=190)			
	$МПК_{90}$, мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	60,5	2,6	36,8
Ко-амоксиклав	16	72,6	20,0	7,4
Амикацин	4	100	0	0
Имипенем	0,0625	100	0	0
Эртапенем	0,0312	100	0	0
Цефотаксим	0,125	97,9	0	2,1
Цефтазидим	0,5	96,3	0	3,7
Цефиксим	1	93,2	1,6	5,3
Цефтибутен	1	97,9	0,5	1,6
Цефепим	0,125	96,3	1,6	2,1
Налидиксовая кислота	512	86,8	0	13,2
Ципрофлоксацин	0,5	90,0	0,5	9,5
Левофлоксацин	1	90,5	1,1	8,4
Ко-тримоксазол	128	77,4	0	22,6
Нитрофурантоин	32	94,7	2,1	3,2
Фосфомицин	4	98,9	0	1,1
Фуразидин калия (фурамаг)	4	96,8	2,6	0,5

Примечание. МПК — минимальная подавляющая концентрация; Ч — «чувствительный» микроорганизм; У/Р — «умеренно-резистентный» микроорганизм; Р — «резистентный» микроорганизм.

альной терапии для лечения даже неосложненных вариантов цистита должно быть подтверждено в дальнейших хорошо спланированных исследованиях. Только такие разработки могли бы подтвердить или опровергнуть справедливость данной тактики в отношении долгосрочного прогноза: частоты рецидивов, появления резистентности к противомикробным средствам и, возможно, развития более тяжелых форм ИМП. Следует отметить, что в Российских рекомендациях для терапии неосложненного цистита предлагаются более высокие дозы ципрофлоксацина (500 мг 2 раза в сутки течение 3 дней) [18].

Как уже отмечалось, в настоящее время наблюдается катастрофический рост частоты резистентности бактерий, в том числе вызывающих ИМП (в частности *E.coli*), к противомикробным средствам. Однако данный процесс почти не затронул довольно старые препараты, об антибактериальной активности которых стало известно еще в 1944 г., — нитрофураны **(табл. 4)**. Для терапии ИМП в настоящее время используется только три препарата из группы нитрофуранов — нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин (фурагин) и фуразидин калия (фурамаг).

За рубежом в основном применяется макрокристаллический нитрофурантоин (в России не зарегистрирован), в России — фуразидин калия (фурамаг). В свое время существенным прогрессом стало создание в Институте органического синтеза академии наук Латвии калиевой соли фуразидина в сочетании с магния карбонатом основным в соотношении 1:1. Эта лекарственная форма выпускается в капсулах по 25 мг (для детей) и 50 мг под торговым названием «Фурамаг» и заслуженно прочно обосновалась на Российском фармацевтическом рынке. Магния карбонат в основном препятствует превращению калиевой соли фуразидина в кислой среде желудка в плохо растворимый фуразидин и обеспечивает в тонкой кишке более полное всасывание препарата в виде хорошо растворимой калиевой соли. Это повышает биодоступность препарата в 2,5—3 раза по сравнению с биодоступностью фурагина и уменьшает количество побочных эффектов, характерных для старых лекарственных форм нитрофуранов. Максимальная концентрация калиевой соли фуразидина в моче определяется через 3—4 ч после приема препарата внутрь.

При изучении динамики концентрации фуразидина в плазме крови и моче после однократного приема внутрь фурамага и фурагина в разовой дозе 100 мг установлено, что фурамаг обеспечивает значительно более высокие (почти в 3 раза) концентрации фуразидина в моче по сравнению с фурагином, более длительное пребывание фуразидина в плазме крови, поддержание концентрации в крови в среднем на уровне 1,39±0,06 мкг/мл в течение 2—6 ч после приема препарата и очень высокие концентрации в моче уже после приема однократной дозы. Фуразидин калия (фурамаг) внесен в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (2015), а также в Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, МП и мужских половых органов» [18] в качестве препарата выбора при неосложненных ИМП (острого цистита, рецидивирующего цистита). Для лечения острого неосложненного цистита у взрослых фурамаг назначается по 50—100 мг 3 раза в день в течение 5 дней, для лечения рецидивирующей ИМП — курсовыми дозами по 100 мг 2 раза 7 дней. Фурамаг также, входит в Российские практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике», что обосновывает его широкое применение в амбулаторной практике. Следует отметить, что даже при длительном применении фурамаг в отличие от антибиотиков не вызывает дисбиоз.

В то же время необходимо помнить, что нитрофураны имеют все же ограниченные показания и должны использоваться при лечении неосложненных инфекций нижних МП. Они, например, неприменимы в монотерапии ПН и не могут назначаться пациентам со сниженной функцией почек.

Антибактериальная профилактика. Основной вопрос в профилактике ИМП — есть ли необходимость в длительном постоянном приеме антибактериальных препаратов при хронических и рецидивирующих ИМП. В целом он решается отрицательно. После излечения (с обязательным контрольным бактериологическим исследованием) пациент переводится под наблюдение врача. Все же при частых рецидивах и в тех случаях, когда все остальные меры профилактики неэффективны, антибактериальная

профилактика становится необходимой. К сожалению, не определено, какое число рецидивов и за какой интервал времени следует считать «частым рецидивированием». В российских Рекомендациях в качестве рецидивирующей ИМП предлагается считать 2 эпизода инфекции в течение 6 мес или 3 в течение года [18]. Не установлено также, насколько длительным должен быть курс постоянной антибактериальной профилактики и когда есть необходимость менять противомикробный препарат. В реальности постоянной антибактериальной профилактике по сути подлежит лишь одна группа пациентов — молодые женщины, страдающие рецидивирующим циститом и ведущие активную половую жизнь. У таких женщин после полового акта нередко возникает рецидив цистита. Во избежание рецидивов им рекомендуется регулярный прием небольших доз антимикробных средств: нитрофурантоин, фуразидин калия (фурамаг) 50 мг, триметоприм 100 мг, котримоксазол 0,24 г, норфлоксацин 200 мг, цефалексин 125 мг, цефаклор 250 мг, фосфомицин 3 г каждые 10 дней. Препараты могут приниматься ежедневно на ночь, через день или, что, по-видимому оптимально, после полового сношения. Одним из препаратов выбора для такой профилактики может служить фурамаг.

Заключение

Несмотря на значительные достижения медицинской науки и медицинских технологий проблема терапии и профилактики ИМП остается окончательно не решенной. Более того, эволюция патогенов, в том числе под влиянием противомикробных препаратов, ведет к появлению полирезистентных штаммов микроорганизмов. Такая ситуация требует появления новых антибиотиков, возможности разработки которых ограничены. Этот путь, напоминающий бесконечное соревнование между «броней и пушкой», безусловно, ведет в тупик. Однако достижения последних десятилетий в области микробиологии, биохимии, иммунологии, молекулярной биологии и генетики позволяют высказать более оптимистичный взгляд на данную проблему. Возможно, будут найдены принципиально новые подходы к лечению ИМП. Пока же этого не произошло, требуется очень тщательный выбор соответствующей терапии, основанной на принципах доказательной медицины. При этом не стоит забывать о ряде давно известных препаратов, например нитрофуранах (фурамаг), которые при грамотном применении могут быть достаточно эффективными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Палагин И.С. Современные аспекты выбора антимикробных препаратов при острых неосложненных циститах. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2009;11(4):327-334.
2. Ушкалова Е.А. Фторхинолоны в лечении инфекций мочевыводящих путей: современное состояние вопроса. *Фарматека*. 2005;16. Доступно по: http://www.medvestnik.ru/library/article/6306.
3. Ejrnæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by Escherichia coli. *Dan Med Bull*. 201;58(4):B4187.
4. Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):661-668.
5. Синякова Л.А., Косова И.В. Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. *Consilium Medicum*. 2014;7:29-33.
6. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon*. 2003;49(2):53-70.
7. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010 362(19):1804-1813.
8. Лоран О.Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. Материалы международного симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных». М.; 1999:5-8.
9. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г. Состояние и перспективы развития урологической помощи в Российской федерации. Материалы X Всероссийского съезда урологов. М.; 2002:5-30. Доступно по: www.uro.ru/society)
10. Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β-lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):198-208.
11. Asadi S, Kargar M, Solhjoo K, Najafi A, Ghorbani-Dalini S. The association of virulence determinants of uropathogenic Escherichia coli with antibiotic resistance. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;7(5):e9936.
    doi:10.5812/jjm.9936.
12. Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(3):250-259.
13. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med*. 2012;27(2):128-112.
14. Linhares I. Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000—2009). *BMC Infect Dis*. 2013;13:19.
    doi:10.1186/1471-2334-13-19.
15. Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Di Ilio C. Escherichia coli in Europe: an overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(12):6235-6254.
16. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections European Association of Urology. *Urol Infect*. 2011;5(5):316-332.
    doi:10.5489/cuaj.11214.
17. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e103-120.
18. *Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2015.* Под ред. Аполихина О.И., Пушкарь Д.Ю., Камалова А.А., Перепановой Т.С. М.; 2015.
19. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician*. 2005;71(5):933-942.
20. Cegelski L, Marshall GR, Eldridge GR, Hultgren SJ. The biology and future prospects of antivirulence therapies. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(1):17-27.
21. Mu XQ, Bullitt E. Structure and assembly of P-pili: a protruding hinge region used for assembly of a bacterial adhesion filament. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(26):9861-9866.

22. Garofalo CK, Hooton TM, Martin SM, Stamm WE, Palermo JJ, Gordon JI, Hultgren SJ. Escherichia coli from urine of female patients with urinary tract infections is competent for intracellular bacterial community formation. *Infect Immun*. 2007;75(1):52-60.

23. Russo TA, Stapleton A, Wenderoth S, Hooton TM, Stamm WE. Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of Escherichia coli strains causing recurrent urinary tract infections in young women. *J Infect Dis*. 1995;172(2):440-445.

24. Manges AR, Tabor H, Tellis P, Vincent C, Tellier PP. Emerg Infect Dis Endemic and epidemic lineages of Escherichia coli that cause urinary tract infections. 2008;14(10):1575-1583.

25. Foxman B, Manning SD, Tallman P, Bauer R, Zhang L, Koopman JS, Gillespie B, Sobel JD, Marrs CF.Uropathogenic Escherichia coli are more likely than commensal E. coli to be shared between heterosexual sex partners. *Am J Epidemiol*. 2002;156(12): 1133-1140.

26. Erhardt M, Namba K, Hughes KT. Bacterial nanomachines: the flagellum and type III injectisome. 2010 Cold Spring Harb Perspect Biol 2010.

doi:10.1101/cshperspect.a000299 originally published online.

27. Duan Q, Zhou M, Zhu L, Zhu G. Flagella and bacterial pathogenicity. *J Basic Microbiol*. 2013;53(1):1-8.

doi:10.1002/jobm.201100335.

28. Macnab RM. The bacterial flagellum: reversible rotary propellor and type III export apparatus. *J Bacteriol*. 1999;181(23): 7149-7153.

29. Chatterjee S, Chaudhury S, McShan AC, Kaur K, De Guzman RN. Structure and biophysics of type III secretion in bacteria. *Biochemistry*. 2013;52(15):2508-2517.

30. Büttner D. Protein export according to schedule: architecture, assembly, and regulation of type III secretion systems from plant- and animal-pathogenic bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(2):262-310.

31. Lane MC, Alteri CJ, Smith SN, Mobley HL. Expression of flagella is coincident with uropathogenic Escherichia coli ascension to the upper urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(42):16669-16674.

32. 32 Hazelbauer G, Falke J, Parkinson J. Bacterial chemoreceptors: high-performance signaling in networked arrays. *Trends in Biochemical Sciences*. 2008;33(1):9-19.

33. Tu Y. Quantitative modeling of bacterial chemotaxis: signal amplification and accurate adaptation. *Annu Rev Biophys*. 2013;42: 337-359.

34. Alteri CJ, Mobley HL. Escherichia coli physiology and metabolism dictates adaptation to diverse host microenvironments. *Curr Opin Microbiol*. 2012;15(1):3-9.

35. Silverman JA, Schreiber HL 4th, Hooton TM, Hultgren SJ. From physiology to pharmacy: developments in the pathogenesis and treatment of recurrenturinary tract infections. *Curr Urol Rep*. 2013;14(5):448-456.

36. Hacker J, Blum-Oehler G, Mühldorfer I, Tschape H. Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol Microbiol*. 1997;23:1089-1097.

37. Johnson JR, Kuskowski MA, Gajewski A, Soto S, Horcajada JP, Jimenez de Anta MT, Vila J. Extended virulence genotypes and phylogenetic background of Escherichia coli isolates from patients with cystitis, pyelonephritis, or prostatitis. *J Infect Dis*. 2005;191:46-50.

38. Lloyd AL, Rasko DA, Mobley HL. Defining genomic islands and uropathogen-specific genes in uropathogenic Escherichia coli. *J Bacteriol*. 2007;189:3532-3546.

39. Vandewalle A. Toll-like receptors and renal bacterial infections. Chang *Gung Med J*. 2008;31(6):525-537.

40. Robson MG. Toll-like receptors and renal disease. *Nephron Exp Nephrol*. 2009;113(1):e1-7.

41. Ben Mkaddem S, Chassin C, Vandewalle A. Contribution of renal tubule epithelial cells in the innate immune response during renal bacterial infections and ischemia-reperfusion injury. *Chang Gung Med J*. 2010;33(3):225-240.

42. Gonçalves GM, Castoldi A, Braga TT, Câmara NO. New roles for innate immune response in acute and chronic kidney injuries. *Scand J Immunol*. 2011;73(5):428-435.

43. Сидоренко С.В. Фторхинолоны: свойства и клиническое применение. *Трудный пациент*. 2011;5:21-27.

44. Березняков И.Г. Клиническое значение выработки β-лактамаз и подходы к решению проблемы. *Болезни и антибиотики*. 2012;1(6). Доступно по: http://www.mif-ua.com/archive/issue-29339/

45. Wagenlehner FM, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. *Eur Urol*. 2006;49(2):235-244.

46. Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD003597.

47. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD007182.

48. Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2005;118(11):1196-1207.

49. Nicolle LE. Short-term therapy for urinary tract infection: success and failure. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(Suppl.1):S40-S45.

Поступила 22.06.2015