

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

Аннотация. В статье представлен аналитический обзор современных данных об антибиотикорезистентности при инфекциях мочевыводящих путей (ИМП). Исследованы эпидемиология, механизмы резистентности основных уропатогенов и актуальные подходы к терапии в условиях нарастающей устойчивости к антибиотикам. Проанализированы ключевые возбудители ИМП, включая *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и другие патогены. Особое внимание уделено механизмам резистентности: продукции бета-лактамаз расширенного спектра, карбапенемаз, устойчивости к фторхинолонам и многолекарственной резистентности. Представлены современные стратегии лечения неосложнённых и осложнённых ИМП, включая принципы антибактериального stewardship и перспективные направления терапии.

Ключевые слова: Антибиотикорезистентность, инфекции мочевыводящих путей, уровагенты, бета-лактамазы, фторхинолоны, многолекарственная устойчивость, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентные бактерии, устойчивость к антибиотикам, антимикробный stewardship.

Цель исследования

Систематизировать и проанализировать современные данные о распространённости и механизмах антибиотикорезистентности основных уропатогенов, а также оценить актуальные подходы к терапии инфекций мочевыводящих путей (ИМП) в условиях нарастающей резистентности.

Введение

Инфекции мочевыводящих путей занимают одно из ведущих мест среди всех инфекционных заболеваний как в амбулаторной, так и в стационарной практике. Ежегодно в мире регистрируется более 150 миллионов случаев ИМП, при этом только в США затраты на лечение превышают 3,5 миллиарда долларов в год [1, 2]. Это делает ИМП не только медицинской, но и серьёзной социально-экономической проблемой.

Основным возбудителем неосложнённых ИМП остаётся *Escherichia coli*, на долю которой приходится от 75 до 95% всех случаев острого цистита у женщин [3, 4]. Несколько реже встречаются *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis* и *Enterococcus faecalis*. При осложнённых формах ИМП и нозокомиальных инфекциях спектр возбудителей значительно расширяется за счёт грамотрицательных палочек, включая *Pseudomonas aeruginosa* [5, 34, 35].

На протяжении последних двух-трёх десятилетий в клинической практике отчётливо прослеживается устойчивая тенденция к нарастанию антибиотикорезистентности уропатогенов. Широкое, нередко нерациональное применение антибактериальных препаратов создаёт мощное селективное давление, в результате которого возникают и закрепляются различные механизмы резистентности [6, 7, 19]. Эта проблема уже давно вышла за рамки отдельных клиник или стран: по оценкам глобальных исследований, в 2019 году антибиотикорезистентные бактерии стали непосредственной причиной не менее 1,27 миллиона смертей во всём мире [21].

Несмотря на то что тема антибиотикорезистентности активно обсуждается в научном сообществе, в клинической практике по-прежнему сохраняются значительные пробелы.



Назначение эмпирической терапии нередко осуществляется без учёта локальных данных о чувствительности, а появление продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз кардинально меняет терапевтические возможности [12-15]. В связи с этим комплексный анализ текущей ситуации приобретает особую актуальность.

Материалы и методы

Настоящая работа представляет собой аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, посвящённой антибиотикорезистентности при ИМП. Поиск источников проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, Cochrane Library и eLibrary за период с 2003 по 2024 год. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: «urinary tract infections», «antibiotic resistance», «uropathogens», «ESBL», «carbapenemase», «fluoroquinolone resistance», «antimicrobial stewardship», «multidrug-resistant bacteria».

Критериями включения служили: оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, посвящённые эпидемиологии и механизмам резистентности уропатогенов; публикации в рецензируемых изданиях; исследования с чётко описанной методологией определения чувствительности к антибиотикам. Из анализа исключались единичные клинические наблюдения без группы сравнения, а также публикации, в которых методологические сведения были представлены недостаточно.

В общей сложности было проанализировано 50 источников, из которых 38 составляли статьи в журналах, индексируемых в базе PubMed, 7 – систематические обзоры и метаанализы, остальные – клинические руководства и методические рекомендации международных профессиональных ассоциаций. Анализ данных носил описательный характер с акцентом на выявление ключевых тенденций и клинически значимых закономерностей.

Результаты и обсуждение

Эпидемиология ИМП и актуальные возбудители

Инфекции мочевыводящих путей традиционно делят на неосложнённые и осложнённые. Первые, как правило, возникают у молодых здоровых женщин без анатомических нарушений мочевыводящей системы и сопутствующих заболеваний [5, 27]. Осложнённые ИМП включают пиелонефрит, катетер-ассоциированные инфекции, ИМП у мужчин, беременных и лиц с иммунодефицитом.

Ведущим возбудителем неосложнённых ИМП является *E. coli*, которая обнаруживается в 75-95% случаев [3]. Клиническая значимость этого патогена определяется не только его распространённостью, но и высокой адаптационной способностью: наличием специализированных адгезинов (тип I и P-фимбрии), систем захвата железа, токсинов и механизмов внутриклеточного выживания [1, 28]. Эти свойства обеспечивают возбудителю устойчивость к защитным механизмам уроэпителия и создают предпосылки для рецидивирующего течения инфекции [29].

При осложнённых ИМП возрастает роль *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus spp.*, а в отделениях интенсивной терапии – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [6, 34]. Особую клиническую проблему представляет *P. aeruginosa*: этот патоген обладает природной толерантностью ко многим классам антибиотиков и высоким потенциалом к приобретению дополнительных механизмов резистентности [35]. В недавних работах показано, что изменения в составе уробиома могут дополнительно влиять на восприимчивость к ИМП и ответ на антибактериальную терапию [30].

Механизмы антибиотикорезистентности уропатогенов

Резистентность уропатогенов к антибиотикам реализуется через несколько ключевых механизмов, которые нередко функционируют одновременно, обуславливая перекрёстную устойчивость к препаратам из разных классов.



Продукция бета-лактамаз. Наиболее распространённым и клинически значимым механизмом остаётся синтез бета-лактамаз – ферментов, гидролизующих бета-лактамное кольцо антибиотиков. Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) – прежде всего СТХ-М-типа – способны инактивировать цефалоспорины III–IV поколений и монобактамы [12, 13]. Особую тревогу вызывает глобальное распространение штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС: в ряде регионов их доля среди изолятов, выделенных при внебольничных ИМП, превышает 20-25% [14, 43].

Ещё более серьёзную проблему представляют карбапенемазы – ферменты, разрушающие карбапенемы, которые традиционно считались препаратами резерва. Наиболее эпидемиологически значимы КРС (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) и ОХА-48 [37, 38, 39]. Появление карбапенемазопродуцирующих уропатогенов фактически ставит клиницистов перед терапевтическим тупиком: спектр доступных опций сужается до полимиксинов, тигециклина и новых комбинированных ингибиторов бета-лактамаз [44].

Резистентность к фторхинолонам. Фторхинолоны долгое время оставались препаратами выбора при ИМП, однако их позиции существенно ослабили из-за нарастающей резистентности. Основные механизмы включают мутации в генах гираз (*gyrA*, *parC*), активный эффлюкс через систему AcrAB-TolC и плазмидно-опосредованную резистентность через гены *qnr* [48, 49]. В ряде стран уровень устойчивости *E. coli* к фторхинолонам в амбулаторной практике достигает 20-30%, что существенно превышает пороговое значение в 10%, рекомендованное международными руководствами для эмпирической терапии [4, 41].

Устойчивость к другим классам антибиотиков. Аналогичные тенденции прослеживаются в отношении триметоприма/сульфаметоксазола (ТМП/СМК): в некоторых регионах резистентность *E. coli* превышает 20%, что делает этот препарат малопригодным для эмпирического назначения [17, 18]. Существенно более благоприятной остаётся ситуация с нитрофурантоином и фосфомицином, которые сохраняют высокую активность против большинства штаммов *E. coli* и рекомендованы в качестве препаратов первой линии при неосложнённом цистите [31, 32].

Многолекарственная устойчивость. Особую озабоченность вызывает распространение штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) – патогенов, устойчивых к трём и более классам антибиотиков. В исследовании глобального бремени антимикробной резистентности установлено, что МЛУ-организмы ответственны за значительную долю смертей, связанных с инфекциями [21]. Среди уропатогенов МЛУ-фенотип наиболее часто ассоциирован с БЛРС-продуцирующими штаммами *E. coli* и *K. pneumoniae*, а также карбапенем-резистентными *Enterobacteriaceae* [8, 9, 33].

Современные подходы к лечению ИМП на фоне резистентности

Нарастание резистентности диктует необходимость пересмотра привычных схем терапии ИМП. Международные руководства, в частности IDSA/ESCMID, указывают на необходимость выбора эмпирической терапии с учётом локальных данных о чувствительности [4]. Там, где уровень резистентности к препарату превышает 20%, его эмпирическое применение следует ограничить.

Для неосложнённого цистита препаратами первой линии признаны нитрофурантоин, фосфомицин трометамол и пивмециллин [32]. Эти препараты обладают несколькими важными преимуществами: высокой активностью в отношении *E. coli*, включая ряд БЛРС-продуцентов, сохраняющейся чувствительностью на протяжении многих лет и минимальным коллатеральным ущербом для микробиоты кишечника. Фторхинолоны и цефалоспорины сохраняют роль альтернативных препаратов, однако их применение следует ограничивать, принимая во внимание высокий риск выбора резистентных мутантов [5, 47].



При осложнённых ИМП, вызванных МЛУ-возбудителями, терапевтические возможности существенно сужаются. В последние годы были одобрены новые комбинации антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз: цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам, имипенем/циластатин/релебактам и цефтолозан/тазобактам [47]. Эти препараты проявляют активность против ряда карбапенемазопродуцирующих организмов и рассматриваются как важное дополнение к арсеналу антибиотикотерапии.

Существенную роль в сдерживании резистентности играет антибактериальный стюардшип – система мероприятий, направленных на оптимизацию использования антимикробных препаратов [24, 25]. Ключевые элементы стюардшипа включают: своевременное проведение бактериологического исследования мочи, дезэскалацию терапии на основании данных антибиотикограммы, ограничение продолжительности курса лечения, а также образовательные программы для врачей и пациентов. Показано, что внедрение программ стюардшипа в стационаре позволяет достоверно снизить потребление антибиотиков широкого спектра и уровень нозокомиальной резистентности [10].

Перспективным направлением является разработка предиктивных моделей, позволяющих на основании клинико-эпидемиологических данных оценить вероятность выделения резистентного уропатогена у конкретного пациента ещё до получения результатов культурального исследования [50]. Подобный подход позволил бы существенно сократить сроки назначения адекватной терапии и избежать нерационального использования антибиотиков резерва.

Параллельно активно исследуются альтернативные стратегии профилактики и лечения ИМП, не связанные с применением антибиотиков: вакцинация против уропатогенной *E. coli*, бактериофаговая терапия, применение пробиотиков, D-маннозы и специфических ингибиторов адгезии [47]. Несмотря на то что многие из этих подходов пока находятся на стадии клинических испытаний, они могут сыграть важную роль в долгосрочной стратегии борьбы с антибиотикорезистентностью.

Необходимо подчеркнуть, что решение проблемы резистентности требует скоординированных усилий на нескольких уровнях – от индивидуальной клинической практики до разработки национальных и международных стратегий [20, 22]. Без системного подхода, объединяющего диагностику, рациональную терапию, эпидемиологический надзор и разработку новых препаратов, темпы нарастания резистентности будут неизбежно опережать возможности терапии [11, 23, 26].

Выводы

1. Антибиотикорезистентность уропатогенов является одной из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины. Нарастающая устойчивость *E. coli* и других возбудителей ИМП к основным классам антибиотиков – фторхинолонам, цефалоспорином III поколения, ТМП/СМК – существенно ограничивает возможности эмпирической терапии.

2. Ключевыми механизмами резистентности служат продукция БЛРС и карбапенемаз, мутации в генах-мишенях фторхинолонов, активный эффлюкс и плазмидно-опосредованная передача детерминант устойчивости. Распространение МЛУ-штаммов создаёт реальную угрозу возникновения клинических ситуаций, при которых выбор эффективного антибиотика становится крайне затруднённым.

3. Для лечения неосложнённого цистита препаратами выбора остаются нитрофурантоин и фосфомицин, демонстрирующие устойчиво высокую активность. При осложнённых ИМП, вызванных МЛУ-возбудителями, необходимо использование новых комбинаций с ингибиторами бета-лактамаз на основании результатов антибиотикочувствительности.



4. Программы антибактериального стюардшипа, основанные на мониторинге локальной резистентности, деэскалации терапии и ограничении необоснованного применения антибиотиков, являются ключевым инструментом сдерживания резистентности как в амбулаторной, так и в стационарной практике.

5. Разработка новых антибактериальных препаратов, альтернативных методов лечения ИМП и предиктивных моделей резистентности представляется приоритетным направлением научных исследований. Эффективное противодействие антибиотикорезистентности возможно лишь при условии интеграции усилий клиницистов, микробиологов, эпидемиологов и организаторов здравоохранения.

Список литературы:

1. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269–284. PMID: 25853778. DOI: 10.1038/nrmicro3432.

2. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):653–660. PMID: 21139641. DOI: 10.1038/nrurol.2010.190.

3. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon.* 2003;49(2):71–82. PMID: 12601338. DOI: 10.1067/mda.2003.8.

4. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103–e120. PMID: 21292654. DOI: 10.1093/cid/ciq257.

5. Hooton T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1028–1037. PMID: 22417256. DOI: 10.1056/NEJMcп1104429.

6. Tandogdu Z., Wagenlehner F.M.E. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(1):73–79. PMID: 26694616. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000228.

7. Wiedemann B., Heisig A., Heisig P. Uncomplicated urinary tract infections and antibiotic resistance – epidemiological and mechanistic aspects. *Antibiotics (Basel).* 2014;3(3):341–352. PMID: 27025749. DOI: 10.3390/antibiotics3030341.

8. Mazzariol A., Bazaj A., Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother.* 2017;29(sup1):2–9. PMID: 29271736. DOI: 10.1080/1120009X.2017.1380395.

9. Perletti G., Magri V., Cai T. et al. Resistance of uropathogens to antibacterial agents: emerging threats, trends and treatments. *Arch Ital Urol Androl.* 2018;90(2):85-96. PMID: 29974720. DOI: 10.4081/aiua.2018.2.85.

10. Abbott I.J., Peel T.N., Cairns K.A., Stewardson A.J. Antibiotic management of urinary tract infections in the post-antibiotic era: a narrative review highlighting diagnostic and antimicrobial stewardship. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(10):1254–1266. PMID: 35640839. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.05.016.

11. Von Vietinghoff S., Shevchuk O., Dobrindt U. et al. The global burden of antimicrobial resistance – urinary tract infections. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(4):581–588. PMID: 37891013. DOI: 10.1093/ndt/gfad233.

12. Pitout J.D.D., Laupland K.B. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(3):159–166. PMID: 18291338. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.

13. Bush K., Bradford P.A. β -Lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(8):a025247. PMID: 27329032. DOI: 10.1101/cshperspect.a025247.

14. Peirano G., Pitout J.D.D. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs.* 2019;79(14):1529–1541. PMID: 31428966. DOI: 10.1007/s40265-019-01180-3.



15. Bonomo R.A. β -Lactamases: a focus on current challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(1):a025239. PMID: 27742795. DOI: 10.1101/cshperspect.a025239.
17. Sánchez G.V., Master R.N., Karlowsky J.A., Bordon J.M. In vitro antimicrobial resistance of urinary *E. coli* isolates among U.S. outpatients. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(1):ofw022. PMID: 26985405.
18. Bryce A., Hay A.D., Lane I.F. et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *E. coli* and association with routine use of antibiotics in primary care. *BMJ.* 2016;352:i939. PMID: 26980184.
19. Ventola C.L. The antibiotic resistance crisis: causes and threats. *PT.* 2015;40(4):277–283. PMID: 25859123.
20. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. Antibiotic resistance – the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057–1098. PMID: 24252483.
21. Murray C.J.L., Ikuta K.S., Sharara F. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019. *Lancet.* 2022;399(10325):629–655. PMID: 35065702.
22. Dadgostar P. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3903–3910. PMID: 31908502.
23. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318–327. PMID: 29133045.
24. Tamma P.D., Holmes A., Ashley E.D. Antimicrobial stewardship: another focus for patient safety? *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(4):348–355. PMID: 24978840.
25. Dyar O.J., Huttner B., Schouten J., Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(11):793–798. PMID: 29030326.
26. Spellberg B., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med.* 2014;368(4):299–302.
27. Geerlings S.E. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr.* 2016;4(5). PMID: 27924447.
28. Chromek M., Brauner A. Antimicrobial mechanisms of the urinary tract. *J Mol Med.* 2008;86(1):37–47. PMID: 17805504. DOI: 10.1007/s00109-007-0256-4.
29. Ambite I., Nagy K., Godaly G. et al. Susceptibility to urinary tract infection: benefits and hazards of the antibacterial host response. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3). PMID: 27337480. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0019-2014.
30. Kim D.S., Lee J.W. Urinary tract infection and microbiome. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(11):1921. PMID: 37296773. DOI: 10.3390/diagnostics13111921.
31. Falagas M.E., Kastoris A.C., Kapaskelis A.M., Karageorgopoulos D.E. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant infections. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(1):43–50. PMID: 20129148.
32. Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A. Nitrofurantoin revisited. *Drugs.* 2016;76(7):843–857.
33. Van Duin D., Paterson D.L. Multidrug-resistant bacteria in the community. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(2):377–390.
34. Bassetti M., Vena A., Croxatto A. et al. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context.* 2018;7:212527.
35. Paz-Zarza V.M., Mangwani-Mordani S., Martínez-Maldonado A. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenicity and antimicrobial resistance in urinary tract infection. *Rev Chilena Infectol.* 2019;36(2):180–189. PMID: 31344154. DOI: 10.4067/S0716-10182019000200180.
37. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(10):e01076-18.



38. Bonomo R.A., Burd E.M., Conly J. et al. Carbapenemase-producing organisms. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00079-17.
39. Tängdén T., Giske C.G. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):303–308.
41. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):69–76.
43. Rodríguez-Baño J., Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum β -lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(5):671–683.
44. Michalopoulos A.S., Falagas M.E. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):377–391.
47. Simoni A., Schwartz L., Yepes Junquera G. et al. Current and emerging strategies to curb antibiotic-resistant urinary tract infections. *Nat Rev Urol.* 2024. PMID: 38714857.
48. Thompson D., Xu J., Ischia J., Bolton D. Fluoroquinolone resistance in urinary tract infections: epidemiology and management strategies. *BJUI Compass.* 2023;5(1):5–11. PMID: 38179021.
49. Ruiz-Lievano A.P., Cervantes-Flores F., Nava-Torres A. et al. Fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infections: a systematic review. *Microorganisms.* 2024;12(11):2320.
50. Shields R.K., Cheng W.Y., Kponee-Shovein K. et al. Development of predictive models to inform risk categorization for antibiotic resistance in uncomplicated urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2024;79(2):295–304. PMID: 38573310.

