

Инфекции мочевыводящих путей у больных нейрогенным мочевым пузырем

Е.С. Филиппова^{✉1,2}, И.В. Баженов^{1,2}, А.В. Зырянов^{1,2}, И.В. Борзунов¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия

[✉]filippova.cat@yandex.ru

Аннотация

Диагностика, лечение и профилактика инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у больных нейрогенным мочевым пузырем составляют одну из наиболее сложных задач антимикробной терапии в урологии. Отсутствуют четкие критерии симптоматической ИМП в данной группе больных, что приводит к необоснованному назначению антибиотиков и формированию резистентности микроорганизмов. Персистенция и рецидивирование инфекции связано как с широким использованием дренажей и формированием биопленок, так и с рядом других малоизученных механизмов: нарушениями уродинамики, гиперактивностью детрузора, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, наличием остаточной мочи, изменением микробиома, снижением местного и общего иммунитета. Профилактика рецидивов ИМП при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей – это в первую очередь вопрос грамотной коррекции уродинамических нарушений и рационального использования антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, инфекции мочевыводящих путей.

Для цитирования: Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В., Борзунов И.В. Инфекции мочевыводящих путей у больных нейрогенным мочевым пузырем. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 139–144. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190676

Review

Urinary tract infections in patients with neurogenic bladder

Ekaterina S. Filippova^{✉1,2}, Igor V. Bazhenov^{1,2}, Aleksandr V. Zyrianov^{1,2}, Igor V. Borzunov¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg, Russia

[✉]filippova.cat@yandex.ru

Abstract

Diagnosis, treatment and prophylactic of urinary tract infections (UTI) in neurogenic bladder patients is one of the most difficult problems of antimicrobial therapy in urology. There are no clear definition of symptomatic UTI in this group, leading to unreasonable use of antibiotics and microbial resistance. Infection resistance and recurrence associated with extensive catheters use and with other little known factors such as urodynamic dysfunction, detrusor over activity, vesicoureteral reflux, post-void residual urine, changes in microbiome, decreasing in local and general immunity. The prophylaxis of UTI in neurogenic low urinary tract dysfunction is primarily a question of a proper correction of urodynamic dysfunction and rational use of antimicrobial drugs.

Key words: neurogenic bladder, neurogenic low urinary tract dysfunction, urinary tract infections.

For citation: Filippova E.S., Bazhenov I.V., Zyrianov A.V., Borzunov I.V. Urinary tract infections in patients with neurogenic bladder. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 139–144. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190676

Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей (НДНМП) может приводить к серьезным осложнениям, таким как почечная недостаточность, недержание мочи, автономная дисрефлексия, камнеобразование, инфекции мочевыводящих путей (ИМП), уросепсис и даже смерть пациента. Технологический прогресс и понимание патофизиологии нейрогенного мочевого пузыря (НМП) позволили внедрить в практику современные методы лечения и реабилитации и уменьшить количество осложнений и летальных исходов. Тем не менее ИМП у пациентов с НДНМП остаются серьезной проблемой, трудной для диагностики, лечения и профилактики.

Многие больные НМП имеют остаточную мочу, находятся на периодической самокатетеризации или используют постоянные дренажи, что неизбежно приводит к образованию биопленок и бактериальной колонизации мочевыводящих путей. Однако рецидивирование инфекции связано также с рядом других малоизученных патофизиологических, иммунологических, клеточных и воспалительных механизмов.

Эпидемиология

Каждый пациент с нейрогенной дисфункцией мочевыводящих путей переносит в среднем 2,5 эпизода ИМП в год [1]. В ретроспективной когорте из 46 271 больного у 36,4% инфекция диагностирована в течение первого года от момента установления диагноза НДНМП [2].

Рецидивирование ИМП приводит к развитию и прогрессированию почечной недостаточности. Хроническая болезнь почек диагностируется в 8–24% случаев НДНМП [3].

У больных рассеянным склерозом (РС) ИМП могут являться триггерным фактором, запускающим обострение демиелинизирующего процесса. Пациенты с диагностированной бактериальной инфекцией плохо отвечают на гормональную терапию, пока к лечению не добавляется антибактериальный препарат [4]. В исследовании N. Rapp и соавт. из 100 больных с обострением РС 35% имели острую инфекцию, из которой более 1/3 приходилось на ИМП [4]. Частые рецидивы ИМП у больных РС ведут к прогрессии неврологических симптомов [5].

Уродинамические исследования, которым подвергаются больные НДНМП, являются фактором риска ИМП. В проспективном исследовании R. Böthig и соавт. показано, что ИМП после инвазивных уродинамических исследований развивается у 16% больных НДНМП и позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ) в анамнезе [6], что значительно превышает аналогичный показатель в популяции больных с ненейрогенными расстройствами мочеиспускания [7, 8].

Наличие стерильного посева мочи уменьшает риск рецидива ИМП у больных НМП после комплексного уродинамического исследования до 8,6% [6].

Высокая частота рецидивов инфекции у больных НМП неизбежно ведет к частому использованию антибактериальной терапии (АБТ). В 60% случаев пациенты получают антибиотики широкого спектра действия, чаще всего (40%) фторхинолоны [9]. Как следствие, более чем в 50% случаев в посевах мочи больных НДНМП определяется мультирезистентная микрофлора [10].

Наиболее вероятными возбудителями ИМП у больных НМП являются представители семейства *Enterobacteriaceae*,

в частности в 50% случаев *Escherichia coli* и/или *Klebsiella* [10–12]. Однако частота ИМП, вызванной *E. coli* или *Klebsiella*, в популяции больных НДНМП ниже, чем у других пациентов с ИМП. Значительную роль играют представители госпитальной микрофлоры: *Pseudomonas* в 8,7–15% случаев, *Acinetobacter* – 6–15%, *Enterococcus* – 6–12% [11, 13].

Помимо нозокомиальной флоры ИМП у данной группы больных бывает обусловлена грибковой инфекцией, связанной с необоснованным назначением антибиотиков для профилактики рецидива. Процент кандидурии у пациентов с посттравматической болезнью спинного мозга, имеющих цистостому, достигает 17%, что в 10 раз больше, чем у тех, кто находится на периодической катетеризации [14, 15].

Патогенез

Уропатогенные бактерии обладают способностью к адгезии, а часто и инвазии в апикальные клетки уротелия нижних и, частично, верхних мочевыводящих путей, что приводит к локальному воспалительному ответу [15]. ИМП у больных НМП считаются осложненными, так как НДНМП обуславливает ряд уродинамических, структурных, физиологических и иммунологических особенностей, отличающих данную категорию пациентов. При этом каждый больной имеет уникальное сочетание факторов риска, связанных с анамнестическими, социально-экономическими и физиологическими различиями [16].

Ишемия стенки мочевого пузыря (МП), обусловленная перерастяжением и повышенным внутрипузырным давлением, способствует развитию ИМП вследствие гипоперфузии и недостаточного поступления иммунных клеток и лекарственных препаратов [16].

В ряде исследований показано, что улучшение уродинамических параметров у пациентов с НДНМП сопровождается снижением частоты ИМП [17, 18].

Перерастяжение МП и застой мочи закономерно увеличивают риск ИМП, так как нормальное мочеиспускание является важнейшим механизмом, защищающим мочевыводящие пути от инфекции [19]. Нарушение опорожнения МП может быть вызвано гипотонией или атонией детрузора либо дискоординацией в работе детрузора и сфинктера МП, т.е. детрузорно-сфинктерной диссинергией (ДСД) [16]. В исследовании с участием пациентов после ПСМТ объем остаточной мочи менее 50 мл ассоциирован с частотой ИМП 5%, при объеме остаточной мочи более 250 мл ИМП имела место в 24% случаев [20].

Связанное с ДСД высокое давление в МП и проксимальном отделе мочеиспускательного канала ведет к дилатации шейки МП и задней уретры, что сопровождается турбулентным током и стазом мочи. Мочеиспускание перестает быть протективным механизмом, защищающим от инфекции [16].

Высокое внутрипузырное давление вследствие ДСД и/или гиперактивности детрузора обуславливает появление пузырно-мочеточникового рефлюкса, что в 23 раза увеличивает риск ИМП [13, 16].

Изменение микробиома влажной среды часто присутствует у нейроурологических больных ввиду особенностей гигиены и образа жизни. В исследованиях разных авторов отмечена корреляция между микрофлорой уретры и промежности и возбудителем ИМП у больных НМП [21, 22]. У 74% пациентов с ПСМТ в посевах мочи на фоне ИМП и посевах из уретры или промежности высеваются одни и те же микроорганизмы [23].

Вторичное поражение гликозаминогликанового слоя уротелия на фоне хронического воспаления и инфекции нарушает естественные защитные механизмы слизистой МП [16, 19, 24].

Секретция иммуноглобулина (Ig)А уротелием у больных НДНМП также нарушена. Иммуногистохимическое исследование

биоптатов слизистой МП у пациентов без нейрогенных расстройств демонстрирует высокую плотность рецепторов IgA в 100% образцов, в то время как при НДНМП только менее 50% биоптатов имеют высокую или среднюю плотность sIgA [25].

Зонтичные клетки уротелия, играющие важную роль в защите от ИМП, у больных нейрогенной дисфункцией МП утрачивают способность к элиминации возбудителей инфекции [16, 26, 27].

В экспериментальных моделях на крысах продемонстрировано, что при НДНМП, в частности на фоне ПСМТ, имеет место нарушение иммунного ответа на инфекцию [28, 29]. В отличие от контрольной группы у крыс с травмой спинного мозга через 24 ч после инфицирования мочевыводящих путей наблюдалось снижение секреции цитокинов и хемокинов, ответственных за миграцию лейкоцитов и воспалительный ответ [29]. АБТ привела к излечению в основной и контрольной группах, однако у крыс с травмой позвоночника воспаление протекало дольше, что было связано с повышенной продукцией провоспалительных медиаторов и сниженной – противовоспалительных. Результаты исследования костного мозга пациентов с квадриплегией и параплегией подтверждают угнетение клеточного иммунитета независимо от давности травмы. Однако механизмы снижения иммунного ответа у спинальных пациентов на сегодняшний день изучены недостаточно [30].

Общепризнанно, что использование медицинских приспособлений является одним из ведущих факторов риска ИМП у больных НМП. Катетеры обеспечивают непосредственное проникновение возбудителей в МП, минуя естественные защитные механизмы. Вследствие контаминации кожи вокруг наружного отверстия уретры бактерии кишечной группы мигрируют в МП.

Введение катетера в уретру сопровождается массивной адгезией микроорганизмов, что способствует формированию биопленок [31]. Проникновение бактерий в МП осуществляется как по наружной, так и по внутренней поверхности катетера. Если в мешок-мочеприемник добавить бактериальную культуру, эти бактерии будут впоследствии обнаружены в МП [32–34]. Биопленки также формируются на всех поверхностях катетера, обеспечивая микроорганизмам надежную защиту от антимикробных агентов [31].

Диагностика

Вопрос о том, что считать симптоматической ИМП у нейроурологических больных, остается дискуссионным, в литературе встречаются различные и часто противоречивые определения. Диагностика ИМП у пациентов с функциональными нарушениями мочеиспускания затруднена в связи с разнообразием симптомов, широким использованием катетеризации, постоянной или периодической, а также других средств реабилитации, таких как уропрезервативы или адсорбирующее белье. Клиническая граница между бессимптомной и симптоматической бактериурией имеет принципиальное значение, так как это определяет показания к назначению АБТ.

Удобными для использования в нейроурологической практике являются рекомендации Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) по диагностике катетер-ассоциированных ИМП. Согласно этим рекомендациям микробиологическое исследование мочи следует проводить только при наличии клинических проявлений ИМП. Забор мочи для исследования производится в соответствии с используемым методом опорожнения МП. У пациентов с постоянным катетером необходимо выполнить его замену перед началом АБТ. Образец мочи для исследования нужно собрать сразу после установки нового катетера. Нельзя производить

сбор мочи для исследования из мешка-мочеприемника. ИМП диагностируется у пациентов с клиническими симптомами при наличии бактериурии более 10^3 КОЕ/мл ИМП в образцах мочи, собранной с помощью одноразового катетера или при самостоятельном мочеиспускании (средняя порция), из постоянного уретрального или надлобкового катетера, а также из урорезерватива при условии, что они заменены не более чем 48 ч назад. Асимптоматической бактериурией считается результат, равный или превышающий 10^3 КОЕ/мл, при отсутствии клинических проявлений ИМП [35].

При этом наличие лейкоцитурii не является диагностическим критерием ИМП у больных НМП [35, 36]. Однако в литературе встречаются также данные о том, что лейкоцитурii более 100 клеток/мл следует расценивать как ИМП [37].

Клинические проявления инфекции у больных НДНМП могут быть стертыми или нетипичными. Так, к симптомам ИМП у пациентов с НМП вследствие ПСМТ относятся: недомогание, апатия, лихорадка, усиление проявлений гиперактивности детрузора, таких как urgentные позывы или подтекание мочи, мутная зловонная моча, боль в спине или внизу живота, дизурия, автономная дисрефлексия [38].

Диагностический алгоритм у больных НМП и рецидивирующей ИМП помимо лабораторных тестов должен включать в себя: ультразвуковое исследование мочевыводящих путей, уродинамическое исследование, а иногда и уретроцистоскопию для выявления осложнений и факторов риска [39].

Лечение

Терапия острого эпизода ИМП осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению осложненной ИМП.

Если на момент развития ИМП пациент имеет постоянный уретральный или надлобковый катетер, дренаж подлежит замене. При этом через новый катетер до начала АБТ необходимо произвести забор мочи для микробиологического исследования.

Выбор препарата для АБТ осуществляется с учетом результатов свежего и предыдущих посевов мочи, а также клинической формы ИМП, которая может протекать в форме уретрита, цистита, простатита, пиелонефрита или уросепсиса [1].

Желательно использовать антибиотики узкого спектра действия, подобранные в соответствии с данными микробиологического исследования, минимальным курсом, обеспечивающим клинический результат [1]. IDSA рекомендует 7-дневный курс АБТ. У пациентов с выраженной инфекцией или замедленным ответом на антибиотик терапия должна быть продолжена до 10–14 дней. В нескольких исследованиях показано преимущество 10- и 14-дневных курсов АБТ у больных НМП над 3- и 5-дневными [40, 41].

Эмпирическая АБТ должна проводиться с учетом сведений о локальной резистентности возбудителей ИМП.

Препаратами выбора являются фторхинолоны [35]. Если есть подозрение на тяжелую инфекцию, вызванную метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*, что часто встречается у госпитализированных и подвергавшихся инвазивным процедурам больных НДНМП, целесообразным является назначение ванкомицина. У амбулаторных больных нетяжелой ИМП, вызванной метициллинрезистентными возбудителями, может быть использован триметоприм-сульфаметоксазол перорально [42–44].

В случаях, когда ИМП не сопровождается системными проявлениями, например повышением температуры, оптимальным является использование нитрофурантоина, так как он не влияет на кишечную и влагалищную микрофлору.

При инфекциях, вызванных *Pseudomonas* и *Proteus*, препараты нитрофуранового ряда должны назначаться с

осторожностью, так как уровень резистентности к этой группе очень высок.

Антибиотики семейства хинолонов обладают высокой биодоступностью, активны в отношении нозокомиальной микрофлоры и уменьшают образование биопленок, поэтому являются хорошей опцией для больных НДНМП [1]. Однако при их назначении необходимо учитывать сведения о локальной резистентности микроорганизмов.

Фосфомицин, открытый в 1969 г., зарекомендовал себя как сильнейший уроселективный антибиотик. Он обладает бактерицидным действием – ингибирует образование пептидогликана клеточной стенки бактерий [45]. Фосфомицин демонстрирует высокую активность в отношении биопленок как в монотерапии [46], так и в сочетании с аминогликозидами и фторхинолонами [47, 48]. При пероральном приеме фосфомицин используется в разовой дозе 3 г [45]. Терапевтическая концентрация в моче сохраняется в течение 1–3 сут после приема [45]. Однократная дозировка показала клиническую эффективность, сопоставимую со стандартным 7–10-дневным курсом АБТ [45]. Спектр действия покрывает как типичные для ИМП грамотрицательные микроорганизмы, так и метициллинрезистентные (MRSA) и несущие β -лактамазы расширенного спектра (ESBL). К сожалению, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* обычно резистентны к фосфомицину [49]. Препарат имеет прекрасный профиль безопасности и хорошо переносится, разрешен к применению у беременных женщин, не требуется коррекция дозы у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью [45]. В лечении осложненной ИМП фосфомицин назначается по схеме: 3 г 1 раз в 10 дней в течение 3 мес. В США и Канаде используется также схема: 3 дозировки по 3 г с интервалом 2–3 дня [45].

Учитывая хороший спектр антибактериальной активности и низкий уровень резистентности микроорганизмов к фосфомицину, его следует рассматривать как препарат 2-й линии в терапии ИМП у больных НМП.

Лечение бессимптомной бактериурии у пациентов НДНМП приводит к формированию бактериальной резистентности и увеличению количества рецидивов ИМП [1, 35, 46]. Исключение составляют беременные женщины и пациенты, которым планируется выполнение инвазивных урологических процедур или оперативных вмешательств [35].

Профилактика

Выбор метода опорожнения МП

«Золотым стандартом» среди способов опорожнения МП у пациентов с НДНМП является периодическая (интермиттирующая) катетеризация (ИК), которая ассоциирована с наименьшим количеством осложнений и эпизодов ИМП по сравнению с другими методиками [1, 35]. Проспективное исследование, сравнивающее частоту ИМП у пациентов с ПСМТ в зависимости от варианта отведения мочи, показало, что чаще всего инфекция рецидивирует у больных с постоянным уретральным катетером (2,72), реже – при ИК (0,41) и у больных с цистостомой (0,34) [13]. Интересен тот факт, что в популяции ненейрогенных пациентов аналогичные исследования не обнаружили различий в частоте ИМП или бессимптомной бактериурии в зависимости от метода отведения мочи [50]. Несмотря на то что, по данным ряда авторов, надлобковое дренирование МП демонстрирует хорошие результаты в отношении инфекционных осложнений, наличие цистостомы увеличивает риск камнеобразования, развития рака МП и, в случае если дренаж не пережимается, ведет к уменьшению емкости МП [51].

В исследовании L. Shen и соавт., включавшем 67 пациентов с НДНМП, наименьшая частота бактериурии отмечена в группе с самостоятельным мочеиспусканием, близкие результаты показала ИК. Значительно выше частота ИМП

была у больных, использующих рефлекторное мочеиспускание или прием Креде и имеющих постоянный уретральный катетер [52].

Стерильная периодическая катетеризация, предложенная L. Guttman и соавт. [53], существенно уменьшает риск ИМП и/или бактериурии [54, 55] по сравнению с чистой периодической катетеризацией, предложенной J. Lapides и соавт. [56]. Асептическая периодическая катетеризация выступает в качестве альтернативы стерильной [57] и рекомендована Европейской ассоциацией урологов.

По данным крупного систематического обзора пациентов, использующие для катетеризации катетеры с гидрофильным или гелевым покрытием, имеют меньший риск ИМП [58].

Средняя частота катетеризации составляет 4–6 раз в день, а рекомендуемый диаметр катетера – 12–16 Ch. При асептической периодической катетеризации оптимальная частота 5 раз в сутки позволяет снизить риск ИМП [59]. В идеале объем МП при катетеризации не должен превышать 400–500 мл.

Правильное использование катетеров

Использование закрытых дренажных систем является одним из важнейших принципов профилактики ИМП у пациентов с цистостомой или постоянным уретральным катетером. Многочисленные исследования подтверждают, что у пациентов, которым устанавливается катетер, предварительно соединенный с мочеиспускателем, значительно реже развивается бактериурия [32, 33, 35]. Трубки мочеиспускателя и сам мешок должны располагаться ниже уровня МП [32, 33]. Из соображений минимизации риска ИМП нельзя промывать цистостомический дренаж или постоянный уретральный катетер ни физиологическим раствором, ни растворами антисептиков [60–62]. Также не рекомендуется добавлять антисептики или антибиотики в мешок-мочеиспускатель [63–67].

Замена катетеров

Катетеры, установленные через цистостому или трансуретрально, подлежат регулярной замене, чтобы уменьшить микробную инсеминацию и предотвратить камнеобразование. Биопленки, формируемые *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Providencia spp.*, ведут к инкрустации катетеров гидроксиапатитными и струвитными камнями [68]. Рекомендации относительно сроков замены дренажей различны и варьируют от 2 нед до 6 мес ввиду отсутствия достаточной доказательной базы. В ряде исследований показано, что замена длительно стоящего катетера приводит к уменьшению выраженности бактериурии [35, 69, 70].

Импрегнированные катетеры

Катетеры с антибактериальным покрытием или посеребрением не оправдали ожиданий в отношении предотвращения рецидивов ИМП. Кроме того, отмечены риски, связанные с формированием антибиотикорезистентности и токсичностью серебра при длительном использовании импрегнированных катетеров [71, 72].

Медикаментозная профилактика

Антибактериальная профилактика

Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований не подтвердил целесообразность использования антибиотиков для предотвращения развития ИМП у больных НДНМП [73]. В 5 исследованиях отмечено развитие антибиотикорезистентности на фоне антибиотикопрофилактики, в 3 из 5 работ зафиксировано увеличение резистентности более чем в 2 раза. Не рекомендованы также антибиотикопрофилактика и промывание МП в момент замены катетера [35].

Фитотерапия. В работе M. Hess и соавт. продемонстрировано уменьшение эпизодов ИМП у больных НМП на фоне приема препарата клюквы в сравнении с плацебо [74]. Однако в исследованиях других авторов не доказана эффективность использования клюквы для предотвращения ИМП и бессимптомной бактериурии [35, 75].

Многие растительные препараты демонстрируют хорошие результаты в профилактике осложненной ИМП, однако их эффективность у больных НДНМП не оценивалась.

D-манноза. В недавнем исследовании группы больных РС отмечено, что применение D-маннозы безопасно и эффективно в профилактике ИМП [76].

Иммуностимуляторы. Эффективность пероральной иммуностимуляции лиофилизированным бактериальным лизатом 18 штаммов *E. coli* у пациентов после ПСМТ продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [77].

Методы биологической профилактики. Перспективным направлением в профилактике ИМП у нейроурологических больных является колонизация мочеиспускательных путей непатогенными штаммами *E. coli*. Использование данного метода приводит к снижению частоты ИМП до 0,5 в год, при этом для группы контроля показатель равнялся 1,68 [78].

Учитывая мультирезистентность возбудителей ИМП у больных НМП, перспективным направлением профилактики считается использование бактериофагов. In vitro они демонстрируют высокоспецифичную литическую активность в отношении бактерий, выделенных из мочи пациентов с ПСМТ [79].

Опорожнение кишечника

Налаживание регулярного опорожнения кишечника, например с использованием трансанальных ирригационных систем, у больных НДНМП на 29% уменьшает частоту развития ИМП [80].

Внутрипузырные инстилляции

Внутрипузырные инстилляции аминогликозидов, в частности гентамицина, у пациентов, находящихся на периодической самокатетеризации, позволяют уменьшить риск и частоту ИМП на 75%. При этом увеличения антимикробной резистентности микроорганизмов не происходит [81, 82].

Ботулотоксин

Эндоскопические инъекции ботулотоксина снижают гиперактивность детрузора, что клинически проявляется в увеличении функциональной емкости МП, уменьшении или исчезновении недержания мочи и улучшении качества жизни больных [83]. В 2 проспективных нерандомизированных исследованиях продемонстрировано статистически значимое снижение частоты ИМП после введения в стенку МП 300 ЕД онаботулотоксина типа А пациентам с нейрогенной гиперактивностью детрузора [17, 18].

В обоих исследованиях всем пациентам выполнялось комплексное уродинамическое исследование, цистурография, посев мочи на микрофлору, заполнение дневников мочеиспускания до и после введения ботулотоксина. Среднее число ИМП в течение полугода перед ботулинотерапией равнялось $1,39 \pm 1,36$ и $1,75 \pm 1,87$ в каждом исследовании, в течение 6 мес после инъекций ботулинического пептида количество ИМП снизилось до $0,78 \pm 0,96$ и $0,20 \pm 0,41$ соответственно. В обоих исследованиях разница оказалась статистически достоверной. Пациенты, у которых не было улучшения уродинамической картины в виде снижения детрузорной гиперактивности, имели более высокую частоту ИМП [17, 18].

Влияние ботулинотерапии на микробиом мочеиспускательных путей у больных НДНМП требует дальнейшего изучения.

Сакральная нейромодуляция

Использование сакральной нейромодуляции для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора позволяет уменьшить частоту ИМП аналогично ботулинотерапии или использованию М-холиноблокаторов [84, 85].

Заключение

Диагностика, лечение и профилактика ИМП у больных НМП остаются одной из наиболее сложных задач анти-микробной терапии в урологии, что связано как с широким использованием дренажей, так и с рядом других механизмов: нарушениями уродинамики, гиперактивностью детрузора, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, наличием остаточной мочи, изменением микробиома уrogenитального тракта, снижением местного и общего иммунитета. Профилактика рецидивов ИМП при НДНМП – это в первую очередь вопрос грамотной коррекции уродинамических нарушений и рационального использования антибактериальных препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med* 2002; 113: 67S–79S.
2. Manack A, Motosko SP, Haag-Molkenteller C et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 395–401.
3. Sung BM, Oh DJ, Choi MH, Choi HM. Chronic kidney disease in neurogenic bladder. *Nephrology (Carlton)* 2018; 23 (3): 231–6.
4. Rapp NS, Gilroy J, Lerner AM. Role of bacterial infection in exacerbation of multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74: 415–8.
5. Metz LM, McGuinness SD, Harris C. Urinary tract infections may trigger relapse in multiple sclerosis. *Axone* 1998; 19: 67–70.
6. Böthig R, Fiebag K, Thietje R et al. Morbidity of urinary tract infection after urodynamic examination of hospitalized SCI patients: the impact of bladder management. *Spinal Cord* 2013; 51: 70–3.
7. Quek P, Tay LH. Morbidity and significant bacteriuria after urodynamic studies. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 754–7.
8. Almallah YZ, Rennie CD, Stone J et al. Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation. *Urology* 2000; 56: 37–9.
9. Evans CT, Rogers TJ, Chin A et al. Antibiotic prescribing trends in the emergency department for veterans with spinal cord injury and disorder 2002–2007. *J Spinal Cord Med* 2013; 36: 492–8.
10. Togan T, Azap OK, Durukan E et al. The prevalence, etiologic agents and risk factors for urinary tract infection among spinal cord injury patients. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7: e8905.
11. Yoon SB, Lee BS, Lee KD et al. Comparison of bacterial strains and antibiotic susceptibilities in urinary isolates of spinal cord injury patients from the community and hospital. *Spinal Cord* 2014; 52: 298–301.
12. Martins CF, Bronzatto E, Neto JM et al. Urinary tract infection analysis in a spinal cord injured population undergoing rehabilitation – how to treat? *Spinal Cord* 2013; 51: 193–5.
13. Esclarián De Ruz A, García Leoni E, Herruzo Cabrera R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol* 2000; 164: 1285–9.
14. Goetz LL, Howard M, Cipher D et al. Occurrence of candiduria in a population of chronically catheterized patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2010; 48: 51–4.
15. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 269–84.
16. Vasudeva P, Madersbacher H. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 95–100.
17. Gamé X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol* 2008; 53: 613–8.
18. Jia C, Liao LM, Chen G et al. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2013; 51: 487–90.
19. Neal DE. Host defense mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 677–86.
20. Merritt JL. Residual urine volume: correlate of urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62: 558–61.
21. Taylor TA, Waites KB. A quantitative study of genital skin flora in male spinal cord-injured outpatients. *Am J Phys Med Rehabil* 1993; 72: 117–21.
22. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Microbiology of the urethra and perineum and its relationship to bacteriuria in community-residing men with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004; 27: 448–52.
23. Parsons CL, Greenspan C, Moore SW et al. Role of surface mucin in primary antibacterial defense of bladder. *Urology* 1977; 9: 48–52.
24. Parsons CL, Shrom SH, Hanno PM et al. Bladder surface mucin. Examination of possible mechanisms for its antibacterial effect. *Invest Urol* 1978; 16: 196–200.
25. Vaidyanathan S, McDicken IW, Soni BM et al. Secretory immunoglobulin A in the vesical urothelium of patients with neuropathic bladder – an immunohistochemical study. *Spinal Cord* 2000; 38: 378–81.
26. Schlager TA, Grady R, Mills SE et al. Bladder epithelium is abnormal in patients with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *Spinal Cord* 2004; 42: 163–8.
27. Vaidyanathan S, McDicken IW, Ikin AJ et al. A study of cytokeratin 20 immunostaining in the urothelium of neuropathic bladder of patients with spinal cord injury. *BMC Urol* 2002; 2: 7.
28. Balsara ZR, Ross SS, Dolber PC et al. Enhanced Susceptibility to Urinary Tract Infection in the Spinal Cord-Injured Host with Neurogenic Bladder. *Infect Immun* 2013; 81: 3018–26.
29. Chaudhry R, Madden-Fuentes RJ, Ortiz TK et al. Inflammatory response to *Escherichia coli* urinary tract infection in the neurogenic bladder of the spinal cord injured host. *J Urol* 2014; 191: 1454–61.
30. Iversen PO, Hjeltne N, Holm B et al. Depressed immunity and impaired proliferation of hematopoietic progenitor cells in patients with complete spinal cord injury. *Blood* 2000; 96: 2081–3.
32. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML et al. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* 1974; 291: 215–9.
33. Hartstein AI, Garber SB, Ward TT et al. Nosocomial urinary tract infection: a prospective evaluation of 108 catheterized patients. *Infect Control* 1981; 2: 380–6.
34. Nickel JC, Grant SK, Costerton JW. Catheter-associated bacteriuria. An experimental study. *Urology* 1985; 26: 369–75.
35. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625–63.
36. Su RR, Palta M, Lim A, Wald ER. Pyuria as a Marker of Urinary Tract Infection in Neurogenic Bladder: Is It Reliable? *Pediatr Infect Dis J* 2019.
37. Pannek J, Wöllner J. Management of urinary tract infections in patients with neurogenic bladder: challenges and solutions. *Res Rep Urol* 2017; 9: 121–7.
38. Goetz LL, Cardenas DD, Kennelly M et al. International Spinal Cord Injury Urinary Tract Infection Basic Data Set. *Spinal Cord* 2013; 51: 700–4.
39. Cameron AP, Rodriguez GM, Schomer KG. Systematic review of urological followup after spinal cord injury. *J Urol* 2012; 187: 391–7.
40. Darouiche RO, Al Mohajer M, Siddiq DM et al. Short versus long course of antibiotics for catheter-associated urinary tract infections in patients with spinal cord injury: a randomized controlled non-inferiority trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 290–6.
41. Dow G, Rao P, Harding G et al. A prospective, randomized trial of 3 or 14 days of ciprofloxacin treatment for acute urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 658–64.
42. Memiköglü KO, Bayar B, Kurt O, Cokça F. In vitro sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to fusidic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36: 141–5.
43. Grim SA, Rapp RP, Martin CA et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole as a viable treatment option for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 253–64.
44. Paul M, Bishara J, Yahav D et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 350: h2219.
45. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ et al. The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). *Ann N Y Acad Sci* 1974; 235: 364–86.
46. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e732–9.
47. Cai Y, Fan Y, Wang R et al. Synergistic effects of aminoglycosides and fosfomycin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and biofilm infections in a rat model. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 563–6.
48. Rodríguez-Martínez JM, Ballesta S, Pascual A. Activity and penetration of fosfomycin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and co-trimoxazole in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 366–8.
49. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 111–20.
50. Mitsui T, Minami K, Morita H et al. Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics? A comparative study of suprapubic cystostomy and clean intermittent catheterization. *Eur Urol* 2000; 38: 434–8.
51. Sheriff MK, Foley S, McFarlane J et al. Long-term suprapubic catheterisation: clinical outcome and satisfaction survey. *Spinal Cord* 1998; 36: 171–6.
52. Shen L, Zheng X, Zhang C et al. Influence of different urination methods on the urinary systems of patients with spinal cord injury. *J Int Med Res* 2012; 40: 1949–57.

53. Guttman L et al. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1966; 4: 63.
54. Wyndaele JJ. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? *Spinal Cord* 2002; 40: 432.
55. Prieto-Fingerhut T et al. A study comparing sterile and nonsterile urethral catheterization in patients with spinal cord injury. *Rehabil Nurs* 1997; 22: 299.
56. Lapides, J et al. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 1972; 107: 458.
57. Kiddoo D et al. Randomized Crossover Trial of Single Use Hydrophilic Coated vs Multiple Use Polyvinylchloride Catheters for Intermittent Catheterization to Determine Incidence of Urinary Infection. *J Urol* 2015; 194: 174.
58. Bermingham SL, Hodgkinson S, Wright S et al. Pellowe Intermittent self catheterisation with hydrophilic, gel reservoir, and non-coated catheters: a systematic review and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2013; 346: e8639.
59. Woodbury MG et al. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a national survey. *Can J Urol* 2008; 15: 4065.
60. Warren JW, Platt R, Thomas RJ et al. Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1978; 299: 570–3.
61. Davies AJ, Desai HN, Turton S et al. Does instillation of chlorhexidine into the bladder of catheterized geriatric patients help reduce bacteriuria? *J Hosp Infect* 1987; 9: 72–5.
62. Dudley MN, Barriere SL. Antimicrobial irrigations in the prevention and treatment of catheter-related urinary tract infections. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 59–65.
63. Reiche T, Lisby G, Jørgensen S et al. A prospective, controlled, randomized study of the effect of a slow-release silver device on the frequency of urinary tract infection in newly catheterized patients. *BJU Int* 2000; 85: 54–9.
64. Thompson RL, Haley CE, Searcy MA et al. Catheter-associated bacteriuria. Failure to reduce attack rates using periodic instillations of a disinfectant into urinary drainage systems. *JAMA* 1984; 251: 747–51.
65. Gillespie WA, Simpson RA, Jones JE et al. Does the addition of disinfectant to urine drainage bags prevent infection in catheterised patients? *Lancet* 1983; 1: 1037–9.
66. Sweet DE, Goodpasture HC, Holi K et al. Evaluation of H2O2 prophylaxis of bacteriuria in patients with long-term indwelling Foley catheters: a randomized controlled study. *Infect Control* 1985; 6: 263–6.
67. Classen DC, Larsen RA, Burke JP et al. Prevention of catheter-associated bacteriuria: clinical trial of methods to block three known pathways of infection. *Am J Infect Control* 1991; 19: 136–42.
68. Saint S, Chenoweth CE. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 411–32.
69. Tenney JH, Warren JW. Bacteriuria in women with long-term catheters: paired comparison of indwelling and replacement catheters. *J Infect Dis* 1988; 157: 199–202.
70. Grahm D, Norman DC, White ML et al. Validity of urinary catheter specimen for diagnosis of urinary tract infection in the elderly. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1858–60.
71. Salameh A, Mohajer AI, Darouiche RO. Prevention of urinary tract infections in patients with spinal cord injury. *CMAJ* 2015; 187: 807–11.
72. D'Hondt F, Everaert K. Urinary tract infections in patients with spinal cord injuries. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 544–51.
73. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 129–38.
74. Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR et al. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord* 2008; 46: 622–6.
75. Opperman EA. Cranberry is not effective for the prevention or treatment of urinary tract infections in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2010; 48: 451–6.
76. Phé V, Pakzad M, Haslam C et al. Open label feasibility study evaluating d-mannose combined with home-based monitoring of suspected urinary tract infections in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*. Epub 2016 Nov 4.
77. Hachen HJ. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 1990; 143 (4): 759–62.
78. Darouiche RO, Green BG, Donovan WH et al. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology* 2011; 78: 341–6.
79. Sybesma W, Zbinden R, Chanishvili N et al. Bacteriophages as potential treatment for urinary tract infections. *Front Microbiol* 2016; 7: 465.
80. Emmanuel A, Kumar G, Christensen P et al. Long-term costeffectiveness of transanal irrigation in patients with neurogenic bowel dysfunction. *PLoS One* 2016; 11 (8): e0159394.
81. Cox L, He C, Bevins J et al. Gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on intermittent catheterization. *Can Urol Assoc J* 2017; 11 (9): E350–E354.
82. Huen KH, Nik-Ahd F, Chen L et al. Neomycin-polymyxin or gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on clean intermittent catheterization. *J Pediatr Urol* 2019; 15 (2): 178.e1–178.e7.
83. Cruz F, Nitti V. Chapter 5: Clinical data in neurogenic detrusor overactivity (NDO) and overactive bladder (OAB). *Neurourol Urodyn* 2014; 33 (Suppl. 3): S26–31.
84. Martens FM, den Hollander PP, Snoek GJ et al. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley bladder stimulator compared to a matched control group. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 551–5.
85. Sievert KD, Amend B, Gakis G et al. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley bladder stimulator compared to a matched control group. *Ann Neurol* 2010; 67: 74–84.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Филиппова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ, врач-уролог ГАУЗ СО СОКБ №1. E-mail: filippova.cat@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3065-3953>

Баженов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ, засл. врач РФ, гл. внештат. уролог Минздрава Свердловской области, зав. 3-м урологическим отделением ГАУЗ СО СОКБ №1. E-mail: biv@okb1.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1745-700X>

Зырянов Александр Владимирович – д-р мед. наук, зав. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ, рук. Свердловского областного урологического центра на базе ГАУЗ СО СОКБ №1. E-mail: zav1965@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

Борзунов Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: ivborzunov@e1.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9827-8451>

Ekaterina S. Filippova – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. E-mail: filippova.cat@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3065-3953>

Igor V. Bazhenov – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. E-mail: biv@okb1.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1745-700X>

Aleksandr V. Zyrianov – D. Sci. (Med.), Ural State Medical University, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. E-mail: zav1965@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

Igor V. Borzunov – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University. E-mail: ivborzunov@e1.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9827-8451>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019