

И.Г. Каюков

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Кафедра нефрологии и диализа, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

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

Введение. Инфекции мочевых путей (ИМП) довольно разнородная группа заболеваний, которая встречается весьма часто и по некоторым данным по распространенности уступает только острым респираторным инфекциям. Несмотря на успехи современной медицины, проблема терапии этих заболеваний далека от разрешения. Основу лечения ИМП составляют различные противомикробные средства как сравнительно новые, так и известные весьма давно.

Определение ИМП. Моча здорового человека, находящаяся в мочевыводящих путях (за исключением нижней трети уретры у женщин) стерильна. Поэтому инфекция мочевыводящих путей может быть определена как состояние, при котором бактерии, вне зависимости от их количества, размножаются внутри мочевых путей.

Медико-социальная значимость ИМП. ИМП весьма распространенные бактериальные инфекции, особенно у женщин. У половины всех женщин во взрослом возрасте возникает, по крайней мере, один эпизод острого цистита и у одной из четырех из них проявляются рецидивы этого заболевания. При этом около 11% женщин старше 18 лет указывают на перенесенный эпизод ИМП на протяжении предыдущего года.

Широкая распространенность ИМП определяет их высокую не только медицинскую, но и социальную значимость. Например, в США ИМП более, чем в 7 млн. случаев в год являются причиной обращения за медицинской помощью. При этом, цистит является поводом для такого обращения более чем в 2 млн. случаев, а около 15% назначений антибиотиков связаны с ИМП. Прямые расходы на такое лечение составляют около 1 млрд. долларов в год, а с учетом косвенных затрат достигают 1,6 млрд. долларов в год. Кроме того, около 100000 больных с ИМП (главным образом, с пиелонефритом) госпитализируются ежегодно.

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.

К сожалению, на сегодняшний день, в России не ведется точная статистика в отношении распространенности и социально-экономической значимости ИМП. Тем не менее, повседневный врачебный опыт дает основания полагать, что и для нашей страны эта проблема стоит не менее остро и требует самого пристального внимания со стороны урологов, нефрологов, организаторов здравоохранения, а также врачей общей практики, которые сталкиваются с львиной долей неосложненных ИМП,

Классификация ИМП. Общепринятой классификации ИМП не существует. В настоящее время, чаще всего, выделяют следующие варианты данных заболеваний:

1. Острый неосложненный цистит у молодых женщин
2. Рецидивирующий цистит у молодых женщин
3. Острый неосложненный пиелонефрит у молодых женщин
4. Осложненные ИМП
5. ИМП, связанные с постоянным катетером
6. ИМП у мужчин
7. Бессимптомная бактериурия (ББ)

Традиционно также ИМП разделяют на инфекции верхних и нижних мочевыводящих путей.

Наиболее разнородной группой являются осложненные ИМП, возникающие на фоне или отягчающие течение целого ряда состояний:

– анатомические, структурные или функциональные изменения мочевого тракта (например,

нарушения оттока мочи, инструментальные вмешательства на мочевых путях, конкременты, опухоли, неврологические расстройства)

– нарушения функции почек, связанные с паренхиматозными заболеваниями этого органа или преренальными причинами (например, сердечная недостаточность)

– сопутствующие заболевания, приводящие к нарушениям иммунитета (например, сахарный диабет).

Кроме того, в качестве особых групп пациентов с ИМП рассматривают беременных и женщин в постменопаузе.

Наконец, отдельную проблему представляет весьма распространенный в нашей стране диагноз «первичный (необструктивный) хронический пиелонефрит». На этой проблеме мы предполагаем подробнее остановиться ниже.

Этиология ИМП. ИМП могут вызываться очень широким спектром возбудителей. При этом они не обязательно должны быть бактериями. Однако, большая часть осложненных и неосложненных ИМП вызывается именно бактериальными агентами (табл. 1).

Нетрудно заметить, что даже среди осложненных вариантов ИМП в качестве возбудителей преобладают различные штаммы *E. coli*, хотя доля их в последних ситуациях снижается.

Патогенез. Следует заметить, что в последние 2-3 десятилетия микробиологи, иммунологи и молекулярные биологи сделали целый 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. На некоторых аспектах этой проблемы стоит остановиться подробнее. *E. coli* – бактериальный комменсал (микроорганизм, живущий за счет макроорганизма, но не приносящий ему вреда) существующий в кишечнике млекопитающих (рис.1). Однако, могут появляться и патогенные штаммы этого микроорганизма. Диа-

Escherichia coli

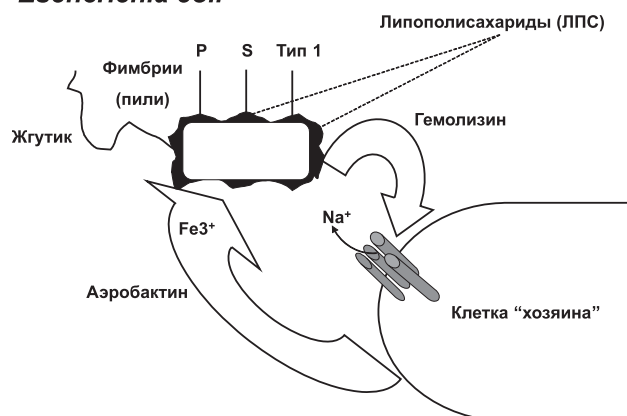


Рис. 1. Строение *E. coli*.

регенные штаммы *E. coli* вызывают колит и гастроэнтерит. Различные внекишечные патогенные штаммы *E. coli* (extraintestinal pathogenic *E. coli* – ExPEC), включают в себя, в частности, наиболее интересующие нас, уропатогенные штаммы *E. coli* (uropathogenic *E. coli* – UPEC).

Кишечная палочка имеет жгутики (ответственны за подвижность бактерий) и фимбрии (пили) разных типов. Аэробактин – необходим для обеспечения железом бактерии, из низкосодержащей железо среды мочевого тракта. Гемолизин, отвечает за формирование пор на клетках «хозяина». Кроме того, в фимбриях и на поверхности мембран бактериальных клеток имеются адгезины, ответственные за их «прилипание» бактерий к клеткам «хозяина». Липополисахариды представляют собой компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий.

Очень интересные данные были получены в последнее время о механизмах размножения уропатогенных штаммов *E. coli* (рис. 2). Оказалось, что эти бактерии сначала прикрепляются к мембранам клеток хозяина за счет адгезинов, содержащихся на верхушках пилей (см. ниже). Затем проникают внутрь клетки, где начинают размножаться, формируя «внутриклеточные бактериальные сообщества» и образуя, т.н. «биопленки», ко-

Таблица 1

Микроорганизмы, вызывающие различные виды ИМП [К. Ramakrishnan, D.C. Scheid, 2005]

Микроорганизм	Острый неосложненный цистит, (%)	Острый неосложненный пиелонефрит, (%)	Осложненные ИМП, (%)	ИМП, связанные с катетером, (%)
<i>E. coli</i>	68	89	32	24
<i>Staph. sapr.</i>	8	0	1	0
<i>Proteus</i>	6	4	4	6
<i>Klebsiella</i>	4	4	5	8
<i>Enterococci</i>	3	0	22	7
<i>Pseudomonas</i>	0	0	20	9
Смешанные	3	5	10	11
Прочие	0	0	15	8

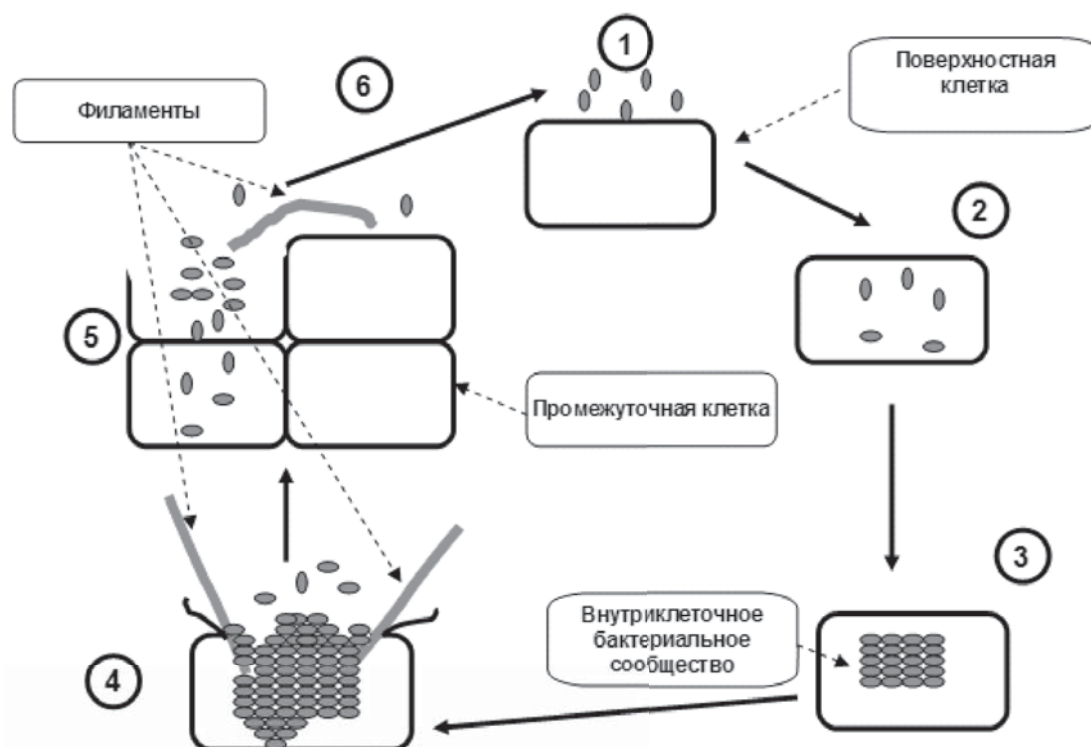


Рис. 2. Патогенетический каскад уропатогенной *E. coli* в эпителии мочевого пузыря. 1. Связывание бактерии с клеткой. 2. Инвазия и репликация. 3. Формирование биопленок. 4. Нарастание биомассы и разрыв клетки. 5. «Атака» новой клетки. 6. Повторение цикла. Остальные объяснения в тексте. По L. Segelski и соавт. [2008] с изменениями.

торые, 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. 2). Такой механизм получил название «патогенетического каскада уропатогенной *E. coli*. В возможности его существования в эпителии мочевого пузыря практически нет сомнений. Однако вопрос о наличии такого каскада в других отделах мочевого тракта пока остается открытым.

На наш взгляд, из наличия данного каскада вытекает, 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 там создается второй резервуар *E. coli* (первым, естественно, является толстый кишечник). По нашему мнению, наличие дополнительного резервуара бактерий непосредственно в мочевыводящих путях может облегчить проникновение микроорга-

низмов в вышележащие отделы мочевого тракта, в том числе – в почку.

Различные штаммы *E. coli* традиционно классифицируют на основе носительства определенных антигенов (серотипы *E. coli*)

- О-антиген (соматический)
- К-антиген (капсульный)
- Н-антиген (жгутиковый)
- О- и К-антигены содержат липополисахариды, UPEC-штаммам *E. coli* соответствуют определенные генотипы и серотипы (табл. 2).

Вирулентность конкретного штамма зависит от многих причин (см. табл. 2). Среди факторов вирулентности значительную роль играет наличие пилей того или иного типа. Как уже отмечалось ранее, на поверхности внешней мембраны бактериальной клетки большинства (если не всех) уропатогенных штаммов кишечной палочки имеются очень тонкие, напоминающие волоски, отростки, которые и получили название фимбрий или пилей (рис. 3.; табл.3).

Пили являются адгезивными органеллам, обеспечивающих связывание бактерий с тканями хозяина. Известно несколько типов фимбрий (Р-пили, S/F1C-пили, пили типа 1 и др. – см. табл.). Показано, что вид заболевания, вызываемый данным штаммом *E. coli* в значительной, но не абсолютной, мере зависит от типа его фимбрий. В частности, наличие Р-пилей часто, хотя

Таблица 2

Ключевые факторы вирулентности ExPEC-штаммов *E. coli* [Т. J. Wiles и соавт, 2008]

Категория/Генотип*	CFT073	536	UTI89	ABU 83972	APEC-01
Серотип	O6:K2:H1	O6:K15:H31	O18:K1:H7	OR:K5:H	O1:K1:H7
Системы снабжения железом					
ent (энтеробактин-сидерофор)	+	+	+	+	+
iro (сальмохелин-сидерофор)	+	+	+	+	+
chu (система обеспечения гемом)	+	+	+	+	+
Sit (железо/марганцевый транспорт)	+	-	+	+	+
iutA (аэробактин-сидерофор)	+	-	-	+	+
fyuA (иерсиабактин сидерофор)	+ /nf	+	+	+	+
Пили					
fim (тип 1)	+	+	+	+ /nf	+
pap (P)	++	+	+	+ /nf	+
sfa (S)	+	+	+	-	-
foc (F1C)	+	+	-	+ /nf	-
Токсины					
Hly (α -гемолизин)	+	++	+	+ /nf	-
CNF1 (цитотоксический некротизирующий фактор 1)	-	-	+	+ $\pm$	-
vat (вакуольный аутотранспортёр-токсин)	+	+	+	?	+
sat (секреторный аутотранспортёр-токсин)	+	-	-	?	-

Примечание. Наличие или отсутствие соответствующего гена представлено как «+» или «-»; nf – присутствует, но не функционирует; ? – нет данных. CFT073[O6:K2:H1], 536[O6:K15:H31] – штаммы, ассоциированные с пиелонефритом; UTI89[O18:K1:H7] – штамм, ассоциированный с циститом, ABU 83972 [OR:K5:H–] – штамм, ассоциированный с бессимптомной бактериурией; APEC-01[O1:K1:H7] – штамм, вызывающий инфекции респираторного тракта и септицемию у домашних птиц.

и не всегда ассоциируется с пиелонефритом. Например, С.К. Garofalo и соавт. [2007], выполнив иммуноблот-анализ изолятов *E. coli* у женщин с различными видами ИМП, в том числе с пиелонефритом, пришли к следующему заключению: «К нашему удивлению ни один из «пиелонефритных» изолятов не содержал каких-либо генов внутри *pap*-оперона и следовательно не экспрессировал Р пили... Напротив, все «пиелонефритные» изоляты, также как изоляты больных с бессимптомной бактериурией, острым и рецидивирующим циститом имели ген *fimH*» [т.е. имели пили типа 1- *авт.*].

По современным представлениям фимбрии имеют довольно сложное строение. Например, адгезивная часть Р-пили состоит из нескольких бел-

ковых субъединиц PapA, PapH, PapK, PapE, PapF, PapG и PapC, каждая из которых контролируется отдельным геном. Эти субъединицы и объединяются в гетерополимерную волоконную структуру на вершине которой и находится собственно адгезин (PapG – см. рис. 3). Кроме того, в структуре Р-фимбрии выделяют два субъансамбля. Толстый ригидный стержень, состоящий из PapA-субъединиц, закрученных в цилиндр, слева направо и тонкое и гибкое волокно (фибриллом), расположенное ближе к вершине и состоящее в основном из PapE-субъединиц. Субъединицы PapK и PapF выступают в роли адапторов, связывающих фибриллом с ригидным волокном (PapK) и адгезином (PapF). PapH играет роль якоря, с помощью которого, основание фимбрии прикрепляет-

Таблица 3

Адгезины, обычно ассоциированные с уropатогенными штаммами *E. Coli* [по M.A. Mulvey, 2002]

Органелла	Специфический адгезин	Рецепторы	Клетки-мишени	Ассоциированное заболевание
Тип 1 пили	FimH	Маннозилированные гликопротеины (напр. UP1a и CD48), белок Тамма-Хорсфалла, коллагены типов I и IV, ламинин, фибронектин	Эпителий мочевого пузыря и почек, клетки слюнных желез, эритроциты mast-клетки, макрофаги, нейтрофилы, экстрацеллюлярный матрикс, другие бактерии, имплантаты	Цистит, сепсис, менингит
Р пили	PapG (I,II,III)	Gb03, Gb04, Gb05	Клетки почечного эпителия, эритроциты	Пиелонефрит
S/F1C пили	SfaS, SfaFocH	Производные сиаловой кислоты, плазминоген/ β -GalNac-1,4-Gal	Эпителий мочевого пузыря и почек, эритроциты, эндотелий	Восходящие ИМП, сепсис, менингит
Dr адгезины	Различные	DAF (CD55), CD66e, коллаген типа IV, $\alpha 5 \beta 1$ интегрин	Эпителий мочевого пузыря и почек, эритроциты, нейтрофилы, интерстициальное пространство почек	Циститы, пиелонефриты, диарея, сепсис

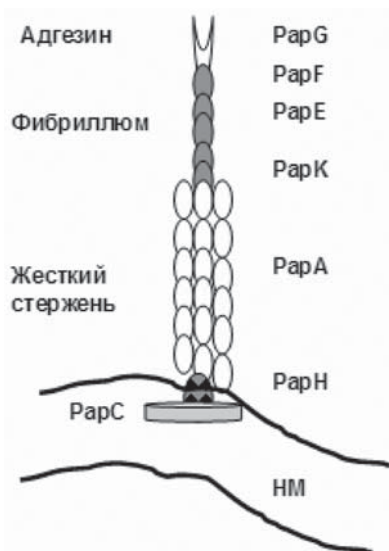


Рис. 3. Строение пили Р-типа. По X-Q. Mu, E. Bullitt [2006] и др. НМ – наружная мембрана. Остальные объяснения в тексте.

ся к наружной мембране, тогда как PapC является, своеобразным «швейцаром», открывающим вход для такого прикрепления.

Следующее важное звено, в этиопатогенезе ИМП – это наличие у *E. coli* жгутика. По общему правилу он отвечает за подвижность бактерий, притом, по некоторым данным, подвижность их настолько велика, что они могут продвигаться по мочевым путям против тока мочи. Здесь стоит обратить внимание на одну очень сложную и изящную работу выполненную М. С. Lane и соавт. [2007]. Они вводили в уретру мышей взвесь *E. coli* в очень небольшом объеме жидкости (10 мкл). Такой объем был выбран специально, чтобы избежать рефлюкса. Авторы использовали два штамма кишечной палочки, имеющий жгутик и мутантный, лишенный жгутика. Оказалось, что уже через 6 ч после инокуляции в почках мышей, получивших «нормальный» штамм бактерии экспрессируются в почечной ткани. Однако, в группе животных, которым инокулировали в уретру мутантный штамм *E. coli* такой экспрессии не наблюдалось.

На наш взгляд, результаты данного эксперимента служат серьезным аргументом в пользу того, что *E. coli*, действительно, могут продвигаться по мочевым путям и попадать в ткань почки, даже в отсутствие обструкции или рефлюкса.

Еще один важный момент, который имеет прямое отношение к патогенезу ИМП и, в особенности, пиелонефрита – это взаимодействие бактерии с клеткой хозяина. За последние годы здесь достигнуты колоссальные успехи и связаны они с открытием т. н. Toll-like-рецепторов (TLRs).

Иммунная система способна распознавать микробные или вирусные компоненты, известные, как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs). Такое распознавание осуществляется с помощью ограниченного числа паттерн-распознающих рецепторов (pattern-recognition receptors – PPRs). Ключевую роль в распознавании PAMPs и инициации иммунного ответа играют Toll-like-рецепторы.

В настоящее время 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. Кроме того TLRs представлены в других тканях (энтероциты, почечный эпителий, мезангиальные клетки). В почках и мочевыводящих путях TLR4 являются основными рецепторами, распознающие патоген-ассоциированные паттерны *E. coli* и, по-видимому, ряда других грам-негативных бактерий.

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 липолисахариды наружной мембраны кишечной палочки.

Для полной реализации эффекта TLR4-рецептора необходимо взаимодействие лиганда (липополисахаридов), LBP (ЛПС-связывающего протеина), CD14 и MD2. В клетках слизистой мочевого пузыря и эпителия почек мембранные CD14-рецепторы (mCD14) не экспрессируются. Однако, возможно поступление в мочу и канальцевую жидкость секреторных CD14 (sCD14) из активированных моноцитов и за счет гломерулярной ультрафильтрации в клубочках.

Так или иначе, взаимодействие липолисахарида с TLR4-рецептором приводит к лавине очень сложных событий, что в свою очередь заканчивается активацией различных провоспалительных 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 уничтожить микроорганизм начинают повреждать собственную ткань почки. В конечном итоге это заканчивается фиброзом (рис. 4). Если в зоны такого фиброза вовлекаются перитубулярные капилляры (что наиболее вероят-

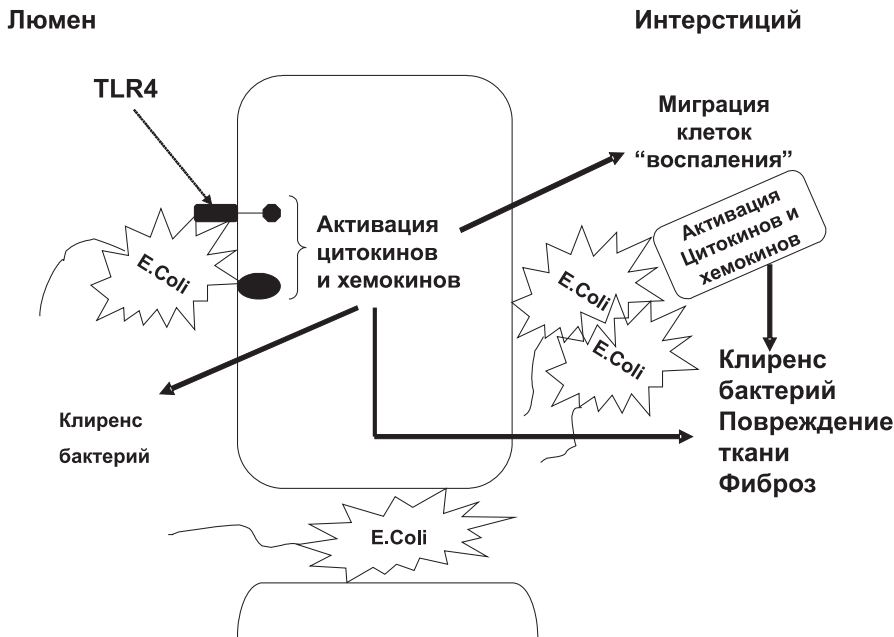


Рис. 4. Взаимодействие *E. coli* с канальцевой клеткой. Объяснения в тексте.

но), то развивается гипоксия почечной ткани, которая еще более усугубляет фиброз.

Подводя итоги предыдущему обсуждению отметим несколько наиболее важных, на наш взгляд, моментов.

1. У пациентов, инфицированных *E. coli*, может существовать дополнительный резервуар инфекции в эпителии мочевого пузыря (уропатогенный каскад *E. coli*).

2. *E. coli* способны мигрировать по мочевым путям, проникая в почку, даже при отсутствии обструкции или рефлюкса.

3. *E. coli* взаимодействуют со специфическими рецепторами (TLR4) в эпителии почечных канальцев, вызывая воспалительную реакцию.

4. Из просвета канальцев уropатогенные штаммы *E. coli* способны проникать в интерстиций почек, усиливая проявления воспаления.

5. Одним из ответов на воспалительную реакцию в тубулоинтерстициальном компартменте является развитие тубулоинтерстициального фиброза.

6. Очаги фиброза в интерстиции нарушают кровоток по перитубулярным капиллярам, вызывая гипоксию почечной ткани.

7. Гипоксия почечной ткани, в свою очередь, способствует усугублению интерстициального фиброза

8. Присутствие интерстициального почечного фиброза может быть диагностировано при использовании современных методов визуализации и служит доказательством **наличия хронического бактериального тубулоинтерстициального нефрита**.

Следует, однако, признать, что такое заболева-

ние, едва ли может встречаться часто.

Диагностика ИМП в настоящее время довольно хорошо разработана и базируется на следующих подходах:

- Общий анализ мочи
- Бактериологическое исследование мочи
- Рентгенологические методы

- Сонографические методы
- Радионуклидные методы
- Функциональные методы

Общий анализ мочи (каким бы способом он не выполнялся) сохраняет важнейшее значение в диагностике ИМП. Обычно в таких случаях выявляется мочевого синдром в виде:

- Лейкоцитурия
- Эритроцитурия (40-60% пациентов с ИМП)
- Протеинурия (<1,0 г/сут)
- Цилиндрурия – редко

Следует, однако, не забывать, что иногда у пациентов с ИМП может наблюдаться довольно выраженная гематурия (геморрагический цистит, форникальные кровотечения и др.).

В ряде случаев можно встретиться с «асептической» лейкоцитурией (в осадке мочи выявляется довольно значительное число лейкоцитов, а бактериологическое исследование дает отрицательный результат). Причинами такой лейкоцитурии могут быть:

- Самолечение перед бактериологическим исследованием мочи;
- Контакт образца мочи с дезинфицирующим раствором;
- Загрязнение секретом из влагалища;
- Конкременты;
- Опухоли мочевыводящих путей;
- Хронический интерстициальный нефрит, (особенно, вызванный анальгетиками);
- Микроорганизмы для культивирования которых требуются специальные среды (*Ureaplasma urealyticum*, *Chlamidia*, *Candida*).

Бактериологическое исследование («посев мочи») имеет в диагностике ИМП решающее значение. Согласно современным представлениям оценивать результаты этого исследования надлежит следующим образом:

- >1000 (100) колоний в 1 мл мочи при наличии клиники – доказательная бактериурия.

- 100000 колоний в 1 мл мочи при отсутствии клиники – «бессимптомная бактериурия».

Цифра 100 в круглых скобках относится к людям, постоянно пользующимся мочевым катетером. У них даже такая степень бактериурии считается доказательной.

Рентгенологические методы обзорная рентгенограмма почек и экскреторная (внутривенная) урография постепенно вытесняются рентгеновской компьютерной томографией и магнитно-резонансной томографией. Эта тема для специального обсуждения. Поэтому здесь мы ее подробно рассматривать не будем. Отметим, только, что у нас в стране довольно распространено расширительное толкование результатов экскреторной урографии в пользу наличия хронического пиелонефрита. Например, небольшая уплощенность сводов чашечек или наоборот их сужение и вытянутость трактуются как признаки хронического пиелонефрита, хотя на самом деле эти изменения могут определяться перистальтикой и тонусом чашечно-лоханочной системы на данный момент.

Сонографические методы обладают, примерно, теми же возможностями, что и другие современные методы визуализации почек. Повседневный опыт, однако, показывает, что результаты методов ультразвуковой диагностики очень зависят от квалификации врача, проводившего данное исследование.

Радионуклидные методы статическая сцинтиграфия с ^{99m}Tc -диметил-сукцинатом (ДМСА) или ^{99m}Tc -глюконогептонатом считались весьма чувствительными методами для диагностики острого пиелонефрита. В настоящее время показана высокая надежность этих способов и для выявления хронического пиелонефрита. К сожалению, в России данные способы применяются не часто.

Функциональные методы:

- Концентрация креатинина в сыворотке крови;
- Расчет величины СКФ по формулам (лучше CKD-EPI);
- Клиренс креатинина;
- Оценка способности к осмотическому разведению и концентрированию мочи (проба С.С. Зимницкого);
- Наличие признаков канальцевой дисфункции (транспорт ионов, секреция ионов водорода, экскреция аммония и др.).

Среди перечисленных выше способов, стоит обратить внимание на пробу С.С. Зимницкого. Это весьма простой и доступный практически каждому лечебному учреждению метод при правильном выполнении может дать довольно четкий результат (в первую очередь, снижение максимальной относительной плотности мочи ниже

1018), указывающий на наличие повреждения интестинии почки.

Лечение. Несмотря на успехи микробиологии, иммунологии и молекулярной биологии в раскрытии интимных механизмов взаимодействия возбудитель-хозяин, в том числе, в приложении к ИМП, пока не предложено каких-либо клинически приемлемых подходов, которые воздействовали бы на определенные звенья воспалительной реакции, тем самым подавляя или ее направляя в нужное русло. В силу этого терапия ИМП во многом, но не исключительно (поскольку в ряде случаев адекватное лечение осложненных ИМП требует оперативных вмешательств или иных урологических пособий) базируется на использовании тех или иных антибактериальных препаратов. При этом появление новых противомикробных агентов (или даже новых классов таких препаратов) все больше и больше расширяет возможности врача. С другой стороны, появляются штаммы микроорганизмов, резистентных к тем или иным средствам, что побуждает к поиску новых антибиотиков и отказу от использования ранее применявшихся препаратов.

Необходимо обратить внимание на два вопроса. Во-первых, ИМП представляют собой очень широкий спектр заболеваний. Они могут вызываться разными возбудителями, характеризуются различной тяжестью клинического течения (от бессимптомной бактериурии до, например, бактериального сепсиса), что и естественно требует разной терапии. Во-вторых, современные подходы к лечению должны базироваться на принципах доказательной медицины.

Некоторые широко известные препараты (назидиксовая и пипемидовая кислоты, нефторированные хинолоны и др.), не прошли проверки в контролируемых исследованиях или их эффективность в плане терапии ИМП не была подтверждена. Заметим, что не существует и каких-либо надежных подтверждений и целесообразности популярной в нашей стране фитотерапии ИМП (толокнянка, березовые почки, лист брусники и др.). С позиций доказательной медицины определенный смысл, по-видимому, имеет только применение сока или экстракта американской клюквы (*Vaccinium macrocarpon*), которая обеспечивает умеренный эффект, если не в плане лечения, то профилактики рецидивирующих ИМП у женщин.

От ряда этих же или других лекарственных средств также приходится отказываться из-за появления большого количества резистентных к ним штаммов микроорганизмов. В силу причин, изложенных выше, современный спектр лекарствен-

Таблица 4

Основные группы и дозы химиотерапевтических препаратов, применяемых в настоящее время для лечения ИМП у взрослых [F.M. Wagenlehner, K.G.Naber, 2006]

Фармакологическая группа	Антимикробная субстанция	Суточная доза	
		per os	в/в-в/м
β-лактамы			
Мециллинам	Пивмециллинам	*200-400 мг×2	-
Аминопенициллины + ИБЛ	Ампициллин+ Сульбактам	750 мг ×2	0,75-3 г×3
	Амоксициллин+ Клавулановая к-та	625-1000 мг×3	1,2-2,2 г×3
Ацилуреидо-пенициллины+ИБЛ	Пиперациллин+ Тазобактам	-	2,5-4,5 г×3
Цефалоспорины I пк	Цефалексин	Только для профилактики	-
Цефалоспорины II пк	Цефуроским аксетил	250-500 мг×2	-
	Цефуроским	-	0,75-1,5 г×3
	Цефотиам	-	1-2 г×2-3
Цефалоспорины III пк	Цефподоксин проксетил	200 мг×2	-
	Цефиксим	400 мг×1	-
	Цефтибутен	*200-400 мг×1	-
Цефалоспорины IIIa пк	Цефотаксим	-	1-2 г ×2-3
	Цефтриаксон	-	1-2 г×1
Цефалоспорины IIIб пк	Цефтазидим	-	1-2 г×2-3
Цефалоспорины IV пк	Цефепим	-	2 г×2
Карбопенемы I пк	Эртапенем	-	1 г×1
Карбопенемы II пк	Имипенем	-	0,5-1 г×3-4
	Меропенем	-	0,5-1 г×3
Фторхинолоны			
Фторхинолоны I пк	Норфлоксацин	*400 мг×2	-
Фторхинолоны II пк	Ципрофлоксацин	500-750 мг×2	400 мг×2-3
Фторхинолоны III пк	Левифлоксацин	500 мг×1-2	500 мг×1-2
Фторхинолоны IV пк	Гатифлоксацин	400 мг×1	400 мг× 1
Пириметамины			
Триметоприм		200 мг×2	-
Триметоприм + Сульфаметоксазол		160 мг×2 800 мг×2	-
Фосфомицины			
Фосфомицин	Фосфомицин-триметамол	*3 г×1	-
Нитрофураны			
Нитрофуран	Нитрофурантоин	*100 мг× 3	-
Аминогликозиды			
Аминогликозид	Гентамицин	-	5-7 мг/МТ×1
	Тобрамицин	-	5-7 мг/МТ×1
	Амикацин	-	15 мг/МТ×1
Оксазолиденоны			
Оксазолиденон	Линезолид	600 мг×2	600 мг×2
Гликопептиды			
Гликопептид	Ванкомицин	-	1 г×2
	Тиекопланин	-	400 мг×2

Примечание. ИБЛ – ингибиторы бета-лактамаз, пк – поколение, МТ – масса тела (кг), *рекомендованы для лечения только неосложненных ИМП.

ных препаратов, рекомендуемых для лечения ИМП достаточно узок (табл. 4).

Табл. 4 стоит кратко прокомментировать. Можно обратить внимание, что в нее вошли как новые, так довольно старые препараты. В частности, сравнительно недавно появившийся на Российском рынке фосфомицин (Монурал). Этот пре-

парат был создан для лечения в режиме «однократной» дозы. Предполагалось, что однократный прием 3,0 г этого препарата приведет к эрадикации возбудителя и, таким образом, к излечению. В принципе, так и оказалось, но далеко не во всех случаях. В частности, данные суммированные FDA (Американское агентство по контро-

Таблица 5

Чувствительность штаммов микроорганизмов, выделенных у женщин с циститом к различным антибактериальным препаратам (по L.E. Nicolle [2002])

Препарат	Доля чувствительных штаммов (%)							
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterobacter</i> spp	<i>Klebsiella</i> spp	<i>Proteus</i> spp	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus</i> spp
Ампициллин	60	29	16	3	1	92	НИ	98
Нитрофурантоин	99	99	99	51	57	1	НИ	98
Ципрофлоксацин	99	99	90	96	99	98	74	67
Левифлоксацин	99	100	95	99	98	98	72	83
ТМП-СМК	82	93	97	95	92	94	НИ	-

лю за лекарствами и продуктами питания) позволяют полагать, что однократный прием фосфомицина значительно менее эффективен для эрадикации бактерий, чем семидневный курс ципрофлоксацина или десятидневный курс ТМП-SMX (63%, 89% и 87%; соответственно). Поэтому чисто эмпирически сложился следующий подход. Вначале пациент получает одну дозу монурала, а далее на протяжении 5-7 дней проводит курс лечения другим антимикробным средством.

Упомянутое в табл. 4 сочетание триметоприма с сульфометаксолом (ко-тримоксазол, бисептол) пора пожалуй исключать из арсенала средств лечения ИМП. Принято считать, что если в какой-то популяции доля штаммов микроорганизма резистентных к антибиотику превышает 20%, то для борьбы с этим микробом данный препарат уже использоваться не может. В отношении ко-тримоксазола во многих регионах России этот порог давно превзойден.

Еще одна группа сравнительно давних антибиотиков – аминогликозиды, обладающие помимо прочего нефро- и ототоксичным действием. Надо отметить, что в научной медицинской литературе иногда раздаются призывы к полному отказу от аминогликозидов. Однако, подавляющее большинство специалистов (и автор этого сообщения, в том числе) считает, что час этих антибиотиков еще не пробил. Необходимо только строго выполнять хорошо известные предписания по профилактике нефро- и ототоксичности при использовании аминогликозидов.

Фторхинолоны в настоящее время по справедливости считаются средствами выбора для лечения ИМП. Удобство многих из этих препаратов, в том, что они могут применяться как перорально, так и парэнтерально. Следует, только не забывать, что данные средства противопоказаны при беременности.

Следующая группа антимикробных средств о которых стоит сказать несколько слов – нитрофураны. Антибактериальная активность этих соеди-

нений была выявлена еще в 1944 г. При этом, в силу неясных причин у большинства штаммов *E. coli* резистентности к нитрофуранам не выработалось (табл. 5).

Для терапии ИМП в настоящее время используется только два препарата из группы нитрофуранов – нитрофурантоин (фурадонин, фурадин) и фуразидин (фурагин, фурамаг).

За рубежом в основном распространен нитрофурантоин, в России, примерно с одинаковой частотой, применяются оба препарата. В свое время существенным шагом вперед 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 основной препятствует превращению калиевой соли фуразидина в кислой среде желудка в плохо растворимый фуразидин и обеспечивает в тонком кишечнике 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 в моче после однократного приема внутрь фурамага и фурагина в разовой дозе 100 мг установлено, что фурамаг обеспечивает значительно более высокие концентрации фуразидина в моче по сравнению с уровнем препарата после приема фурагина, более длительное пребывание фуразидина в плазме крови, поддержание концентрации в крови в среднем на уровне $1,39 \pm 0,06$ мкг/мл в течение 2-6 ч после приема препарата и очень высокие концентрации в моче

уже после однократной дозы. Для лечения ИМП у взрослых фурамаг назначается по 50-100 мг 3 раза в день курсом 7-10 дней, при необходимости курс повторяют. Следует отметить, что даже при длительном применении фурамаг, в отличие от антибиотиков, не вызывает дисбиозов.

Профилактика. Основной вопрос в профилактике ИМП – есть ли необходимость в длительном постоянном приеме антибактериальных препаратов при хронических и рецидивирующих ИМП. В настоящее время он решается отрицательно. После излечения (с обязательным контрольным бактериологическим исследованием) пациент просто переводится под наблюдение. Исключением из этого правила является, пожалуй, лишь одна группа пациентов. Это молодые женщины, страдающие рецидивирующим циститом и ведущие активную половую жизнь. У таких женщин после полового акта, нередко, возникает рецидив цистита. Для избежания таких рецидивов им рекомендуется регулярный прием небольших доз соответствующих антимикробных средств (табл. 6).

Таблица 6

Препараты, рекомендуемые для профилактики рецидивирующего цистита у женщин

Препарат	Доза
Нитрофурантоин	50 мг
Фурамаг	50 мг
Триметоприм	100 мг
Ко-тримоксазол	0,24 г
Норфлоксацин	200 мг
Цефалексин	125 мг

Препараты могут приниматься ежедневно на ночь, через день или, что по-видимому, оптимально после полового сношения. Очень хорошим средством такой профилактики может служить фурамаг в дозе 50 мг.

Тактика ведения больных с бессимптомной бактериурией.

Напомним, что ББ определяется как наличие более 100000 колониеобразующих единиц в 1 мл мочи при отсутствии симптомов ИМП. При этом для подтверждения диагноза надо выполнить два бактериологических исследования мочи с интер-

валом 3-7 суток. Считается, что в большинство пациентов с ББ в антибактериальной терапии не нуждается, а только подлежит диспансерному наблюдению.

Противомикробное лечение необходимо проводить трем группам людей с ББ:

1. Беременным женщинам (бактериологическое исследование мочи должно проводиться на 12-16 неделе беременности).
2. Пациентам с трансплантированной почкой.
3. Пациентам, которым планируются инвазивные вмешательства на мочевыводящих путях.

Некоторые общие замечания по тактике ведения пациентов с ИМП:

1. Больные с диагнозом «острый пиелонефрит» подлежат экстренной госпитализации, причем в урологическое отделение.
2. При обструкции мочевых путей нельзя назначать антибактериальную терапию до устранения обструкции. Велика вероятность эндотоксического шока.
3. Тяжесть патологического процесса в почках может не совпадать с клинико-лабораторными проявлениями.
4. Если в течение 72 часов после назначения антибактериальной терапии не удастся добиться отчетливого уменьшения симптомов ИМП, пациент подлежит госпитализации и углубленному обследованию.

Последнее положение требует определенных комментариев. Дело в том, что иногда можно услышать или даже прочитать о том, что «антибактериальная терапия должна назначаться с учетом вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам». В принципе, это так, но чтобы определить вид возбудителя и его чувствительность к антимикробным препаратам надо дожидаться результатов бактериологического исследования на что может уйти несколько дней. Но оставлять без терапии пациента с явными признаками ИМП категорически нельзя. Поэтому первое назначение антибактериальных средств всегда является эмпирическим. Далее, в зависимости от ситуации, терапия может быть скорректирована или даже выбрана новая тактика ведения больного.