

Неосложненная инфекция нижних мочевых путей

Т.С. Перепанова, П.Л. Хазан

ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий», Москва

Инфекции нижних мочевых путей (ИНМП) – термин, охватывающий широкий круг заболеваний, при которых имеется микробная колонизация в моче свыше 10^4 колоний микроорганизмов в 1 мл мочи и/или микробная инвазия с развитием инфекционного процесса в какой-либо части мочеполового тракта от наружного отверстия уретры до коркового слоя почек. В зависимости от преимущественного инфекционного поражения какого-либо органа выделяют цистит, простатит, уретрит и т.д. [1]. Однако если какая-либо часть или участок мочеполовой системы инфицированы, всегда есть риск инвазии бактерий всей мочеполовой системы. Различают неосложненные и осложненные инфекции нижних мочевых путей.

К неосложненным инфекциям нижних мочевых путей относят острые циститы и уретриты у больных, чаще женщин, при отсутствии каких-либо нарушений к оттоку мочи из мочевого пузыря и структурных изменений в мочевыводящих путях, а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. Это обычный острый восходящий цистит без нарушения оттока мочи у относительно здоровых женщин с наличием примесей гноя и крови в моче, субфебрильной температурой тела [2]. Этот вид инфекции хорошо поддается

химиотерапии, и эти пациенты, как правило, первично обращаются к терапевту. Острый неосложненный бактериальный цистит в 80% случаев вызывается *E.coli* и в 15% – другими возбудителями: *St. saprophyticus*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*. [5].

Сравнительно высокая частота циститов у женщин объясняется следующими факторами [3]:

- анатомо-физиологическими особенностями уретры (короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции – заднепроходное отверстие, влагалище);
- способностью микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии к клеткам эпителия;
- частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями – воспалительными процессами во влагалище, в преддверии влагалища, гормональными нарушениями, приводящими к дисбактериозу влагалища и размножением в нем патогенной микрофлоры;
- генетической предрасположенностью.

Адгезия бактерий к уроэпителиальным клеткам является одним из важных патогенных факторов в развитии инфекций мочевых путей. Адгезия микроорганизмов реализуется в 2-х вариантах:

- сосуществование с клеткой хозяина объединенным гликокаликсом (персистенция). Этот

феномен лежит в основе периодически возникающей агрессии микроорганизмов против клеток хозяина;

- повреждение гликокаликса и контакт с клеточной мембраной – инициальный этап развития воспалительной реакции.

Адгезированные микроорганизмы трудно диагностируются, так как не создают колоний на питательных микробиологических средах [4]. Уропатогенные штаммы кишечной палочки содержат белковые структуры (адгезины, пилины), ответственные за адгезивную способность бактерий. Посредством фимбрий (длинные и тонкие экстрафлексии тела бактерии) микроорганизмы связываются друг с другом и передают плазмиды, экстрахромосомный генетический материал. Они способны кодировать и затем передавать другим бактериям различные факторы вирулентности: устойчивость к антибиотикам, выработку фактора колонизации, выработку токсинов, мембранных белков и др. Межбактериальное скопление (коагрегация) может образовать плотный слой на поверхности клетки или искусственных материалах (катетерах). Уропатогенные штаммы кишечной палочки различаются адгезинами (фимбриальные и нефимбриальные). Различные типы адгезинов (1, P, S, AFA) имеют на уровне мочевых путей свои места прилипания. Штаммы ки-

шечной палочки – носители адгезина Р – прочно срастаются с переходным и плоским эпителием уретры и проявляют тропность к паренхиме почки [4]. Один штамм уропатогенной *E. coli* может произвести на свет генетически разные адгезины. Многообразие защитных свойств бактерий обуславливает возможность персистенции микроорганизмов в мочеполовой системе человека. Фимбриальная клетка может переходить в нефимбриальную форму, менять количество «ресничек» в соответствии с генетически контролируемым явлением. Со стороны макроорганизма существуют генетические факторы, обуславливающие предрасположенность к рецидивирующей инфекции мочевых путей, наличие специфических рецепторов на слизистых оболочках для различных микроорганизмов. Одновременная инокуляция фимбриального штамма Р кишечной палочки и его специфического рецептора блокирует инфекционный процесс [4].

В патогенезе рецидивирующей мочевой инфекции также имеет значение рефлюкс мочи, как пузырно-мочеточниковый, так и эпизодический мочеточниковый, вызванный бактериальными эндотоксинами, которые, воздействуя на клетки гладкой мускулатуры мочевых путей, могут вызвать их частичный спазм и рефлюкс мочи. У молодых женщин с «вагинализацией уретры», у которых наружное отверстие мочеиспускательного канала открывается непосредственно вблизи к преддверию влагалища, в ходе полового акта возможно нарушение эпителиального слоя уретры, что создает условия для колонизации фекальными бактериями из влагалища и преддверия влагалища [4].

При выборе антимикробного лечения неосложненных инфекционных поражений нижних мочевых путей у женщин необходимо

определить причину так называемого синдрома «острой дизурии», маскирующей различные заболевания мочевого пузыря, уретры и влагалища.

Возбудителями уретрита, клиническая симптоматика которого схожа с острым циститом, в настоящее время в большинстве случаев, кроме уропатогенов, являются хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, гонококковая инфекция и вирус простого генитального герпеса – т.е. заболевания, передающиеся половым путем. Причиной острой дизурии у женщин также могут быть заболевания, при которых нарушается колонизационная резистентность и микроценоз влагалища: бактериальный вагиноз (БВ), урогенитальный кандидоз и вагиниты.

При бактериальном вагинозе появляются так называемые БВ-ассоциированные микроорганизмы [6]. При урогенитальном кандидозе уменьшение (исчезновение) эндогенной микрофлоры влагалища и изменение рН вагинального секрета способствуют адгезии грибов *Candida* к эпителию влагалища. В зависимости от адгезии и инвазии дрожжеподобных грибов в эпителиальную клетку различают кандидозную инфекцию и кандидоносительство. Наконец, нарушения микроценоза влагалища могут быть при колонизации патогенными микроорганизмами, такими как *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*. Лечение всех этих заболеваний, имеющих одинаковые клинические проявления в виде синдрома «острой дизурии», различается.

Выбор фармакотерапии БВ – антианаэробные препараты: производные имидазола и клиндамицин. Однократное применение метронидазола в дозе 2 г также эффективно, как и 5-7-е дневные курсы. При выборе терапии больных с кандидозной инфекцией (острый

урогенитальный кандидоз, рецидивирующий урогенитальный кандидоз и кандидоносительство) наиболее эффективными являются препараты из группы азолов, большинство из которых предназначено для местной терапии. Клотримазол (вагинальные таблетки с содержанием 100 мг препарата) назначаются ежедневно на ночь в течение 6 (при остром) и 12 (при рецидивирующем кандидозе) дней. Дополнительно клотримазол в виде крема наносится на область вульвы не менее 12 дней для предотвращения рецидива заболевания. Натамицин в виде вагинальных свечей назначается в течение 6-9 дней на ночь, при рецидивирующем течении – до 12 дней. Наиболее эффективным препаратом является флуконазол, обладающий фунгицидным действием, высокой биодоступностью, хорошей переносимостью [6]. Его назначают по 150 мг однократно при остром кандидозе или 1 раз в 3 дня при рецидивирующем течении (всего 450 мг).

Целью антимикробного лечения и профилактики ИНМП является уничтожение патогенных микроорганизмов в мочеполовой системе и/или предотвращение возврата инфекции. При выборе антибиотика учитывают серьезность и остроту заболевания, чувствительность микроорганизма к нему, спектр действия, а также фармакокинетические и фармакодинамические свойства самого антибиотика, т.е. всасывание из желудочно-кишечного тракта в кровь, распределение его по органам и тканям, выведение его из организма, побочные действия препарата. Эффективность антибиотиков зависит прежде всего от мишени действия (пенициллинсвязывающие белки, рибосомы, ДНК-гираза и др.), от длительности воздействия антибиотика (ингибирование метаболических процессов в бактерии и от вы-

сокой концентрации антибиотика в местах концентрации бактерий).

Немаловажное значение имеет и стоимость лечения, и стоимость самого препарата. Однако с современных позиций при оценке стоимости лечения учитывают не просто цену 1 таблетки или упаковки лекарственных препаратов, а стоимость лечения в тесной связи с его эффективностью, влиянию на качество жизни пациента, т.е. фармакоэкономические показатели.

В большинстве случаев острый цистит представляет собой поверхностные инфекции слизистой мочевого пузыря, легко поддающиеся терапии антимикробными препаратами [7]. В то же время, несмотря на легкость купирования острого неосложненного бактериального цистита и на анатомически нормальные мочевые пути, цистит очень часто рецидивирует.

У женщин в постменопаузе эстрогенный дефицит – установленная и доказанная многочисленными исследованиями причина развития урогенитальных расстройств [8]. В связи с атрофией слизистых оболочек и снижением уровня эстрогенов, концентрация лактобактерий во влагалище уменьшается, значение pH вагинального секрета повышается, и в микробном пейзаже начинают преобладать факультативно-анаэробные микроорганизмы, что влияет на предрасположенность к рецидиву ИМП. Дополнительными факторами рецидива могут быть недержание мочи, остаточная моча, выпадение мочевого пузыря и женских половых органов. Применяя интравагинально женские половые гормоны, можно добиться снижения случаев ИМП за счет следующих факторов:

- пролиферации влагалищного эпителия, увеличения синтеза гликогена, восстановления популяции лактобацилл во влагалищном биоценозе, а также восстановления

кислого pH влагалищного содержимого;

- улучшения кровоснабжения влагалищной стенки, восстановления трансудации и ее эластичности, что приводит к исчезновению сухости, диспареунии, повышению сексуальной активности;

- улучшения кровоснабжения всех слоев уретры, восстановления ее мышечного тонуса, качества коллагеновых структур, пролиферации уротелия, увеличения количества слизи. Опосредованный эффект эстрогенов проявляется увеличением внутриуретрального давления и уменьшением симптомов истинного недержания мочи при напряжении [8].

При изолированных урогенитальных расстройствах или при первичном обращении пациенток в возрасте старше 65 лет по поводу урогенитальных расстройств используют местную терапию эстриолом (свечи Овестин). При наличии выраженных атрофических изменений кожи наружных половых органов целесообразно использование крема Овестин с дополнительным увлажняющим эффектом. В случае усиления зуда, дискомфорта во влагалище после начала местного применения рекомендуют эстриол в таблетированной форме по 2 мг. При сочетании явлений атрофического цистоуретрита или атрофического вагинита с климактерическим синдромом, дислипотеинемией и/или снижением плотности костной ткани применяют индивидуально подобранные препараты для системной заместительной гормонотерапии [8].

В ситуациях частой возвратной инфекции нижних мочевых путей, рецидива заболевания, когда вновь выделяется первоначальный патогенный возбудитель, необходимо урологическое обследование на предмет выявления аномалий развития или выявления сопутствующих за-

болеваний, соответствующая их коррекция и подбор адекватного антибиотика.

При выборе антибиотика 1-ой линии для лечения ИМП отдаются предпочтение препаратом с высокой бактерицидной концентрацией в моче, с минимальными побочными эффектами на микрофлору кишечника и влагалища. Необходимо избегать антибиотиков с плохим всасыванием из желудочно-кишечного тракта, таких как ампициллин, тетрациклин, ведущих к быстрому развитию дисбактериоза кишечника, так как фекальная флора является в большинстве случаев основным источником кишечной палочки как возбудителя ИМП. Разрушение нормальной микрофлоры влагалища при антибиотикотерапии (в основном лактобактерий) также способствует колонизации влагалища патогенными бактериями, которые могут в дальнейшем колонизировать уретру и мочевой пузырь, а развитие грибкового вагинита может потребовать лечения значительно более трудного, чем бактериального цистита. Антибиотик не должен вызывать селекцию резистентных штаммов бактерий и соотношение стоимости/эффективности его должна быть оптимальной.

При лечении инфекций нижних мочевых путей в настоящее время по данным Федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств, руководств Европейской и Американской урологических ассоциаций, руководствуясь принципами медицины, основанной на доказательствах, рекомендуют назначать: взрослым пациентам нитрофураны, фторхинолоны (ФХ), фосфомицина трометамол (однократно); детям – ингибиторзащищенные бета-лактамы и цефалоспорины 2-3 поколения; беременным – аминопенициллины, цефалоспорины 1-2-3 поколения, фосфомицина

трометамол (однократно), в качестве альтернативы – амоксициллин, нитрофурантоин, триметоприм/сульфаметоксазол [9, 19, 11].

Нефторированные хинолоны – оксолиновая, налидиксовая, пипемидиевая кислоты – в настоящее время потеряли свое лидирующее положение в связи с появлением ФХ и не рекомендуются к применению. Они создают невысокие концентрации в тканях, не активны против грамположительных бактерий, к ним быстро развивается резистентность, особенно если используется неадекватная доза. Рекомендуются высокие дозы препарата, но это чревато симптомами нарушения ЦНС – головные боли, конвульсии, головокружение. Из побочных действий также отмечают тошноту, рвоту, сыпь. Более того, они провоцируют развитие резистентности к новым фторхинолонам.

Выбор ФХ для лечения ИМП обусловлен широким спектром антибактериальной активности, особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, созданием высоких концентраций в крови и тканях. Биодоступность ФХ не зависит от приема пищи, они обладают длительным периодом полувыведения, что дает возможность дозирования 1-2 раза в сутки, их отличает хорошая переносимость, возможность применения при почечной недостаточности.

Однако в последнее время отмечается рост резистентности штаммов возбудителей мочевой инфекции к фторхинолонам. Тем не менее в России сохраняется высокая чувствительность уропатогенов к ФХ (до 70%). Минимальные ингибиторные концентрации для большинства уропатогенов низки. Побочные действия незначительные. ФХ характеризуются хорошим проникновением в ткани, даже в предстательную железу, создавая в них концентрации, пре-

вышающие минимальные ингибирующие концентрации основных возбудителей. ФХ являются препаратами выбора при всех видах уроинфекций, однако в амбулаторной практике при лечении неосложненной ИМП целесообразнее применение норфлоксацина из-за преимущественно мочевой экскреции препарата. Наиболее активно подвергается биотрансформации пефлоксацин, образуя активный метаболит – норфлоксацин, обладающий антибактериальной активностью. Таблетированные цефалоспорины 1-2-го поколения часто активны против грамположительных бактерий (кроме энтерококков), резистентных к ампициллину, в то же время слабо действуют на кишечную палочку и другие энтеробактерии. Используются как препараты 2-ой очереди, особенно у беременных. Применение их ограничено из-за наличия гораздо более активных антибиотиков, наличия резистентных к ним возбудителей. Многочисленными исследованиями показано, что терапия неосложненной ИМП короткими курсами ФХ до 3 дней является достаточной, а более длительная терапия не имеет преимуществ при лечении острого неосложненного цистита. Преимуществами коротких курсов является то, что больные охотно соблюдают такой прием лекарств – 1 или 2 раза в сутки и всего 3 дня; низкая стоимость, небольшая частота нежелательных побочных действий, снижение селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. Можно использовать короткие курсы терапии в качестве диагностического теста. Доказаны фармакоэкономические преимущества однокурсового лечения фосфомицином трометамолом при равной эффективности с курсовой терапией (3-5-7 дней), так как снижается риск побочных неблагоприятных действий пре-

парата, отрицательное влияние на нормальную микрофлору кишечника и влагалища.

Следует отметить, что, согласно последним исследованиям (ARESC 2006-2009), фосфомицина трометамол имеет самую высокую чувствительность к основным возбудителям ИМП (98% в странах ЕС и 99% – в России).

Фосфомицина трометамол создает высокие концентрации только в моче, 95% препарата выводится с мочой в неизменном виде, обладает антиадгезивной активностью, хорошо переносится пациентами, обладает минимальным количеством побочных явлений, что позволяет успешно использовать его для лечения инфекций нижних мочевых путей. Фосфомицина трометамол включен в Европейские стандарты терапии ИМП.

Пациенты с неэффективностью короткого курса терапии должны быть более тщательно обследованы урологом [11].

Если острый бактериальный цистит развивается на фоне сахарного диабета, у лиц пожилого возраста, с частыми обострениями инфекций мочевых путей, курс лечения антибактериальными препаратами рекомендуется увеличивать до 7 дней. У беременных показано лечение цефалоспорины 2-3 поколения. Фосфомицина трометамол (Монурал) также относится к препаратам, разрешенным к назначению у беременных. К альтернативным препаратам относятся амоксициллин, защищенные бета-лактамы, нитрофурантоин. Лечение фторхинолонами беременных женщин опасно развитием артропатий у плода, т.к. известно влияние фторхинолонов на развитие хрящевой ткани плода [11]. Не рекомендуется применять в 1 триместре фторхинолоны, триметоприм, тетрациклины, а в 3 триместре – сульфаниламиды. ■

Из нитрофуранов хорошую эффективность и безопасность при лечении НИМП показал фурамаг – фуразидина калиевая соль в сочетании с магнием карбонатом основным. Эффективность лечения составляет 87-95% при дозировании 100 мг (2 табл.) 3 раза в день в течение 5 дней [12].

При частых рецидивах ИНМП рекомендуют длительное антибактериальное лечение в течение 6-12 месяцев (1 таблетка на ночь), женщинам рекомендуется посткоитальная антибиотикопрофилактика или одна доза фосфомицина трометамола (3 г) каждые 10 дней в течение 3-х месяцев. У детей при легком течении неосложненной ИНМП рекомендуется 1-2 дозы цефалоспоринов 3-го поколения парентерально, далее переход на пероральный прием, длительность лечения до 10-14 дней (амоксциллин, цефалоспорины, триметоприм при выявлении чувствительности к ним возбудителей). При тяжелом течении в режиме ступенчатой терапии парентеральное введение рекомендуют до снижения температуры тела (при грамположительной флоре – цефалоспорины 3-го поколения, защищенные бета-лактамы) и далее переход на пероральную терапию. При на-

личии 2-х эпизодов ИНМП у девочек и 1 эпизода ИНМП у мальчиков необходимо проведение урологического обследования. У детей не рекомендуются короткие курсы антибактериальной терапии, тетрациклины, фторхинолоны.

При лечении негонококкового уретрита, возбудителями которого являются *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, эффективны следующие препараты: азитромицин (1 г внутрь однократно), доксициклин (100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней); препараты 2-го ряда – джозамицин (50 мг внутрь 2 раза в сутки 10 дней), эритромицин (по 500 мг внутрь 4 раза в сутки, в течение 7 дней). Из фторхинолонов рекомендуют офлоксацин (200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней перорально) или левофлоксацин (500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней) [13].

В заключение необходимо дать некоторые рекомендации по лечению пациентов с часто рецидивирующим циститом (> 3 обострений в год):

- продолжительный профилактический прием низких доз препаратов (нофлоксацин по 200 мг 1 раз в день; фосфомицин 3 г каждые 10 дней; триметоприм 10 мг 1 раз в день; цефалексин 200

мг 1 раз в день; цефаклор 250 мг 1 раз в день; фурамаг 50-100 мг 1 раз в день);

- у подростков, беременных и кормящих – цефалоспорин (*per os*), фосфомицин;

- у пациентов с рецидивирующими ИНМП, коррелирующими с сексуальными отношениями, – однократный прием препарата после полового акта (фурамаг 50-100 мг; цефалексин 250 мг; триметоприм/сульфаметоксазол 80-400 мг; норфлоксацин 200 мг; офлоксацин 100 мг);

- у пациентов с редкими обострениями ИНМП предпочтение отдается самостоятельному приему препарата при появлении клинической симптоматики, под контролем бактериологических исследований мочи;

- у женщин в постменопаузе интравагинальное или периуретральное применение гормональных кремов, свечей, содержащих эстрогены до начала профилактического приема антибиотиков;

- из фитопрепаратов – Канефрон Н по 2 таблетке 3 раза в день или по 50 капель 3 раза в день 1-6 месяцев в виде монотерапии или в комбинации с антибиотиками;

- обильное питье – до 1,5-4 л в сутки (клюквенный морс). ■

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, цистит, уретрит, этиология, патогенез, медикаментозное лечение, антибиотики.

Keywords: urinary tract infection, cystitis, urethritis, etiology, pathogenesis, treatment, drug therapy, antibiotics.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дунаевский Л.И., Арсеньев Р.В. Урология амбулаторного врача. М. 1974. С. 89-105.
2. Calvin M. Kunin. Urinary Tract Infections. Detection, Prevention and Management. Fifth Edition. Williams and Wilkins. 1997. 419 p.
3. Кремлинг Х., Лутвайер В., Хайнц Р. Гинекологическая урология и нефрология. М. 1985. 506 с.
4. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М. 1986. 480 с.
5. Miniello G. Le infezioni urinary ricorrenti // Cic Edizioni internazionali s.r.l. 23. P. 1995.
6. Кисина В.И. Микроценоз влагалища в норме и при вагинальных инфекциях: методы его коррекции // Consilium medicum. 2002. Т. 4. № 7. С. 364-370.
7. Практическое руководство по инфекционным болезням / под ред. Риза Р.Е., Дугласа Р.Г. Бостон/Торонто. 1983. С. 738.
8. Балан В.Е., Великая С.В., Тихомирова Е.В. Принципы заместительной
9. гормонотерапии урогенитальных расстройств // Consilium medicum. 2002. № 7. Т. 4. С. 358-364.
10. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия // Руководство для врачей. М. Боргес. 2002. 436 с.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). В. XI / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.Я. Яснецова. М. «Эхо». 2001. С. 487-490.
12. Urogenital infections./ Internation consultation on urogenital infections./ ad. K. Naber, A.J. Schaeffer, Ch.F. Heyns, T. Matsumoto, D.A. Shoskes, Truls E. Bjerklund Sohansen. 2010, European Association of Urology. 1800 p.
13. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Применение нитрофуранов при инфекции мочевых путей // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2007. № 4. С. 20-30.
14. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / под ред. А.А. Кубановой. М. ДЭКС-Пресс. 2007. 250 с.