

Л.А.СИНЯКОВА, д.м.н., профессор, М.Л.ШТЕЙНБЕРГ, А.М.ПЛЕСОВСКИЙ, РМАПО, Москва

# Рецидивирующие инфекции НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ:

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**Проблема рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей (РИНМП) у женщин, затрагивающая не только физическое здоровье женщины, но и сексуальную жизнь семейной пары, деторождение, в настоящее время не только приобретает социальный характер, но и является междисциплинарной. РИНМП встречаются часто (каждая 10 женщина страдает хроническим, часто рецидивирующим циститом), однако только у 40% женщин с дизурией развивается хронический цистит. Недостаточная изученность этиологии и патогенеза РИНМП, отсутствие алгоритма диагностики и лечения и единых подходов к этой серьезной проблеме у различных специалистов (урологов, гинекологов, терапевтов, дерматовенерологов) приводят к неэффективности проводимой терапии и высокой частоте развития рецидивов.**

*Ключевые слова: рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей, дисбактериозы, дизурия, хронический цистит*

**В** подавляющем большинстве случаев РИНМП являются вторичными, развиваются на фоне инфекций, передающихся половым путем, аномалий расположения наружного отверстия уретры, гипоэстрогемии, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), эндометриоза, тазового венозного полнокровия. К сожалению, лечение чаще всего сводится к назначению различных антибактериальных препаратов, причем врачи не учитывают роль эндометриоза, сальпингоофорита, герпеса в генезе жалоб больной. Неполноценное обследование больных РИНМП (в частности, терапевтами, которые и не должны заниматься обследованием и лечением данных больных) усугубляет проблему, приводит к развитию дисбактериозов, дисбиозов влагалища. Хронический цистит с частыми рецидивами может приводить к развитию восходящего пиелонефрита, нарушению замыкательного аппарата устьев мочеточника с возникновением пузырно-мочеточниковых рефлюксов, что представляет гораздо более серьезную проблему. Ошибки в лечении данных заболеваний дорого обходятся больным. Часто в клинической практике врачи, не получая эффекта от антибактериальной терапии, вместо того чтобы попытаться выяснить причину развития и рецидивов заболевания, назначают длительные непрерывные курсы лечения препаратами различных групп. На фоне неадекватного лечения сохраняется

диспареуния, заставляющая женщин отказываться от сексуальных отношений, затрудняющая планирование беременности. Еще одной проблемой является лечение только женщины и отсутствие обследования и лечения полового партнера.

В 2005 г. мы предложили алгоритм диагностики и лечения рецидивирующих инфекций мочевых путей [1], согласно которому необходимо проводить обследование пациенток на наличие ИППП, аномалий расположения наружного отверстия уретры, что обуславливает необходимость дифференцированного подхода к лечению этой категории больных и проведения не только этиологической, но и патогенетической терапии (табл. 1).

В последнее время мы убедились, что указанный алгоритм является неполным. Среди 200 пациенток с дизурией, обследованных в клинике за последние 3 года, у 5 больных был диагностирован интерстициальный цистит, подтвержденный данными цистоскопии и морфологически. При этом некото-

рые из этих больных до поступления в клинику никогда не заполняли дневники мочеиспускания, и им была назначена антибактериальная терапия по поводу хронического цистита. Это свидетельствует о незнании врачами алгоритмов обследования больных при определенных заболеваниях. Еще одной проблемой является то, что при наличии явных клинических признаков интерстициального цистита цистоскопия выполняется без адекватного (общего) обезболивания из-за незнания врачами рекомендаций Европейской ассоциации урологов, рекомендаций, разработанных Национальным институтом здоровья США, а также непонимания сути проблемы.

**■ Хронический цистит с частыми рецидивами может приводить к развитию восходящего пиелонефрита, нарушению замыкательного аппарата устьев мочеточника с возникновением пузырно-мочеточниковых рефлюксов, что представляет проблему.**

В последнее время все чаще встречаются больные хроническим уретритом и рецидивирующим циститом, которые развиваются на фоне вирусных инфекций. Поражение органов мочевой системы является вторичным, а нарушения мочеиспускания в ряде случаев возникают на фоне выраженного нарушения нормальной микрофлоры влагалища. Поэтому мы считаем, что в алгоритм обследования пациенток с дизурией необходимо включить заполнение дневников мочеиспускания (как минимум за двое суток), мазки из уретры, влагалища, цервикального канала, посев из влагалища на флору и чувствительность к антибиотикам с обязательным количественным определением лактобактерий, иммуноферментный анализ (ИФА) с определением иммуноглобулинов G и M к герпесу 1 и 2 типа и цитомегаловирусу.

Распространенной ошибкой является то, что врачи амбулаторной практики выполняют цистоскопию и при обнаружении лейкоплакии не производят биопсию. Больной ставят диагноз «лейкоплакия мочевого пузыря» и этим ограничиваются. Однако в зависимости от результатов морфологического исследования принципиально меняется тактика, т.к. и плоскоклеточная папиллома, требующая выполнения трансуретральной резекции мочевого пузыря, и истинная лейкоплакия мочевого пузыря (плоскоклеточная метаплазия с ороговением — предрак) внешне выглядят одинаково. Для плоскоклеточной метаплазии эпителия мочевого пузыря без ороговения, которая является результатом хронического воспаления, чаще всего на фоне урогенитальных инфекций, характерно разрушение гликозаминогликанового слоя слизистой мочевого пузыря. Патогенетическая терапия в данном слу-

чае, как и при интерстициальном цистите, должна быть направлена на восстановление мукополисахаридного слоя [2]. Учитывая вышеизложенное, мы предлагаем следующий алгоритм диагностики рецидивирующего цистита (табл. 2).

Существуют две субъективные причины увеличения дисбиотических и инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий:

1. Нерациональное, зачастую необоснованное противомикробное лечение несуществующих заболеваний, обусловленное неправильной трактовкой результатов лабораторных исследований врачами, в частности качественной ПЦР.

2. Самолечение различными безрецептурными и рецептурными препаратами с антимикробным действием.

Препаратами выбора для лечения острого цистита, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2010 г., являются фосфомицина трометамол, нитрофурантоин, триметоприм-сульфаметоксазол (только в регионах, где резистентность <20%) (табл. 3).

В данных рекомендациях фторхинолоны отнесены к альтернативным препаратам, не рекомендуется назначение препаратов при остром неосложненном цистите, т.к. во всем мире отмечается прогрессирующее нарастание резистентности к фторхинолонам. Антибактериальная терапия рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей не может быть эмпирической, поэтому показано целенаправленное применение антибиотиков с учетом результатов бактериологического исследования мочи. Назначение уроантисептиков не эффективно, что обусловлено низкими

**■ В алгоритм обследования пациенток с дизурией необходимо включить заполнение дневников мочеиспускания (как минимум за двое суток), мазки из уретры, влагалища, цервикального канала, посев из влагалища на флору и чувствительность к антибиотикам с обязательным количественным определением лактобактерий, иммуноферментный анализ (ИФА) с определением иммуноглобулинов G и M к герпесу 1 и 2 типа и цитомегаловирусу.**

Таблица 1. Алгоритм диагностики и лечения рецидивирующих инфекций мочевых путей

Алгоритм диагностики рецидивирующих циститов	Алгоритм диагностики необструктивного пиелонефрита
Тщательный сбор анамнеза! Выявление факторов риска: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, наличие инвазивных манипуляций, сопутствующие хронические гинекологические заболевания, дисбиозы влагалища	
Влагалищный осмотр	
Общий анализ мочи	Общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови
Посев мочи	
Обследование на наличие ИППП	
Ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря с определением остаточной мочи	Ультразвуковое исследование почек с использованием ЦДК, энергетического доплера, мочевого пузыря
Цистоскопия с биопсией	Рентгенологические исследования
Осмотр гинекологом	

Таблица 2. Алгоритм диагностики рецидивирующих циститов

Алгоритм диагностики рецидивирующих циститов	
Анализ жалоб больной	
Тщательный сбор анамнеза! Выявление факторов риска: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, наличие инвазивных манипуляций, сопутствующие хронические гинекологические заболевания, вирусные инфекции (герпес, цитомегаловирус), дисбиозы влагалища	
Заполнение дневников мочеиспускания	
Влагалищный осмотр	
Общий анализ мочи	
Посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам	
Мазок: уретра, влагалище, цервикальный канал	
Обследование на наличие ИППП (ПЦР — уретра, цервикальный канал)	
ИФА с определением иммуноглобулинов G и M к герпесу 1 и 2 типа и цитомегаловирусу	
Посев отделяемого из влагалища на флору и чувствительность к антибиотикам с количественным определением лактобактерий	
Ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря с определением остаточной мочи, матки, придатков, доплерография сосудов малого таза	
Цистоскопия с биопсией	
Осмотр гинекологом	

Таблица 3. Рекомендации Европейской урологической ассоциации для лечения НИМП, 2010 г.

Диагноз	Наиболее частый возбудитель	Инициальная эмпирическая терапия (2003 г.)	Инициальная эмпирическая терапия (2010 г.)
Цистит острый, неосложненный	E. coli, Klebsiella, Proteus, Staphylococci	Фторхинолоны	Триметоприм-сульфаметоксазол* (только в регионах, где резистентность <20% для E. coli)
		Фосфомицина трометамол	Нитрофурантоин
		Ампициллин	Фосфомицина трометамол
		Нитрофурантоин	Фторхинолон (альтерн.) (избегать назначения при неосложненном цистите всякий раз, когда возможно)

тканевыми концентрациями препаратов и высокой резистентностью к ним основных возбудителей РИНМП.

#### РОЛЬ БИОПЛЕНОК В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РИНМП

В настоящее время во всем мире признано, что основной формой существования бактерий в естественных условиях является биопленка. Их обнаруживают более чем в 80% случаев хронических инфекционных и воспалительных заболеваний, что позволяет выдвинуть концепцию хронических болезней как болезней биопленок.

До 60% инфекций (инфекции дыхательных и мочевых путей, остеомиелиты, эндокардиты, инфекционные осложнения при муковисцидозе и др.) вызваны сессильными фор-

Таблица 4. Условно-патогенная микрофлора биопататов мочевого пузыря

10 <sup>3</sup> —10 <sup>5</sup>	РИНМП (n=34)	Способность к формированию биопленок (n=12)
Staphylococcus spp.	6	4
Kocuria spp.	5	4
Acinetobacter spp.	4	2
Klebsiella pneumoniae	4	
Proteus mirabilis	4	
Pseudomonas spp.	3	
Burkholderia cepacia	3	2
Flavimonas oryzihabitans	2	
Brevundimonas vesicularis	3	

мами бактерий [3, 4]. Формирование биопленок в очаге воспаления ведет к хронизации инфекционного процесса и сопровождается неудовлетворительными результатами антибиотикотерапии. Наиболее актуальными видами бактерий,

образующих биопленки при инфекциях, являются стафилококки, представители семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и др., а также микоплазмы различных видов [5].

Еще одним доказательством является наблюдение при бактериологическом исследовании биоптатов слизистой мочевого пузыря, полученных в нашей клинике при цистоскопии у больных РИНМП.

При исследовании 38 биоптатов мочевого пузыря в 89% случаев (n=34) получен рост условно-патогенной микрофлоры  $10^3$ – $10^5$  КоЕ (табл. 4).

Биопленка — это структурированное сообщество бактериальных клеток, заключенное в продуцируемый им самим полимерный матрикс и адгезированное к инертным или живым поверхностям. Она содержит большое количество бактерий, погруженных в межклеточный матрикс, покрыта оболочкой, состоящей из билипидного компонента, полисахаридов и белков. Билипидный слой поверхностной оболочки сообществ содержит больше кардиолипина и меньше лизофосфолипидов, чем мембраны бактериальных клеток, что придает этой структуре повышенную прочность.

Образование биопленок — это сложный комплексный динамический процесс, состоящий из нескольких этапов: первый — фиксация планктонических бактериальных клеток к поверхности — адгезия, второй — пролиферация адгезировавших клеток с образованием первичных колоний, а также абсорбция в пленку планктонических клеток и третий — колонизация биотопа и образование матрикса с отделением бактериальных клеток от биопленки с последующим их распространением.

Адгезия к биологическим поверхностям (клеткам тканей, стенкам сосудов) обусловлена специфическим взаимодействием белков-адгезинов или лектинов фимбрий экзоплазматического компартмента бактериальной клетки с рецепторами или определенными доменами поверхности мембран хозяйских клеток.

Матрикс биопленки способен препятствовать скорости диффузии некоторых антибиотиков и других биоцидных препаратов, это зависит от его биохимического состава и метаболической активности популяции. Например, аминогликозиды достаточно длительно диффундируют через матрикс, а фторхинолоны легко проникают через этот барьер [7, 8]. Проблема повышенной резистентности биопленок к действию антимикробных препаратов имеет несколько аспектов: диффузионный барьер; способность бактерий накапливать в матриксе внеклеточные ферменты, разрушающие антибиотики; агрегационная природа биопленок, связанная с уменьшением площади открытой поверхности клеток, — физическая недоступность молекул; резистентный фенотип клеток. Сниженный метаболизм микроорганизмов в биопленке ведет к появлению антибиотикотолерантности [9, 10].

Формирование, рост, миграция планктонных форм клеток для колонизации в биопленках регулируются на

phytoneering Целебная сила растений

# Канефрон® Н



Рег. №. П. № 01-02/44/01-2008, 01-4/04/02-2006

**Растительный лекарственный препарат для лечения и профилактики воспалительных заболеваний почек и мочевых путей, а также МКБ**

- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Уменьшает количество рецидивов цистита и пиелонефрита при профилактическом приеме препарата
- Применяется в комплексной метафилактике МКБ, а также до и после ДУВЛ, способствует отхождению конкрементов
- Хорошо переносится

Для взрослых и детей любого возраста



**BIONORICA®**  
The phytoneering company

<http://www.bionorica.ru>

уровне популяции посредством механизмов межклеточной коммуникации. «Quorum sensing» (QS) — это процесс коллективной координации экспрессии генов в популяции бактерий, опосредующий специфическое поведение клеток. Коммуникативные механизмы передачи мобильных генетических элементов при инфекционных поражениях позволяют с максимальной скоростью распространять гены антибиотикорезистентности, вирулентности, дополнительные физиологические возможности [11].

Все факторы иммунной защиты способствуют элиминации бактериальных клеток вне биопленок (планктонных форм), но антитела, белки комплемента и фагоцитирующие клетки не способны проникать через экзополисахаридный слой. Антибиотики способны проникать сквозь этот барьер и уничтожать микроорганизмы внутри самой биопленки, но выжившие клетки-персистеры с их высокой толерантностью и способностью к выживанию остаются интактными.

Через некоторое время после прекращения антибиотикотерапии начинается синтез и накопление в клетках-персистерях антитоксинов, цитотоксины нейтрализуются, активируются все биологические процессы. Для макроорганизма этот процесс сопровождается хронизацией инфекции, появлением манифестирующих признаков заболевания, связанных с повторной активацией иммунной системы и действием вирулентных факторов клеток бактерий.

Таким образом, современное осмысление биологии существования микроорганизмов, их поведение как колонияльно-социальных организмов позволяет иначе рассматривать процессы, лежащие в основе течения инфекции. Форма существования микроорганизмов в виде биопленок является эволюционно выгодным способом надклеточной организации патогенных, условно-патогенных прокариот при паразитировании макроорганизма. В настоящее время биопленкообразование как госпитальными, так и не госпитальными штаммами бактерий является серьезной угрозой для практического здравоохранения. Большие экономические потери обусловлены неэффективной антибиотикотерапией инфекций биопленок. В связи с этим разрабатываются новые подходы для идентификации и изучения биопленок, в частности генотипирование, основанное на детекции специфических генов. Ведется разработка новых антибиотиков, изменение тактики антибиотикотерапии, а также поиск ингибиторов QS.

Полученные данные отчасти объясняют причины неэффективности антибактериальной терапии, т.к. большинство антибактериальных препаратов, применяемых для лечения РИНМП, не проникают внутрь биопленок, а действуют

только на планктонные формы бактерий. Доказанной способностью проникать внутрь биопленок обладают системные фторхинолоны и фосфомицина трометамол. Рост резистентности основных возбудителей РИНМП к фторхинолонам вынуждает ограничивать их применение, в связи с чем расширяются показания к применению фосфомицина трометамола длительными курсами (1 раз в 10 дней в течение 3 месяцев).

Лечение РИНМП должно быть патогенетически обоснованным и включать в себя:

- коррекцию анатомических нарушений;
- лечение ИППП;
- коррекцию гормональных нарушений;
- посткоитальную профилактику;
- лечение воспалительных и дисбиотических гинекологических заболеваний;
- коррекцию гигиенических и сексуальных факторов;
- коррекцию иммунных нарушений;
- местное лечение.

Соблюдение принципов патогенетической терапии доказало свою эффективность. Однако необходимо помнить и предупреждать больных, что транспозиция наружного отверстия уретры у пациенток с влажной эктопией уретры не избавляет от уретрита, а лишь создает анатомические условия, способствующие более эффективному лечению.

Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев у пациенток молодого возраста, длительное время страдающих РИНМП, особенно на фоне урогенитальных инфекций, выявляется плоскоклеточная метаплазия эпителия без ороговения при биопсии, в алгоритм патогенетической терапии необходимо включать методы лечения, направленные на восстановление гликозаминогликанового слоя слизистой мочевого пузыря: инстилляцией гепарина в мочевой пузырь длительными курсами (3 месяца), внутривезикулярное введение Уро-Гиала, применение Лонгидазы. Инстилляцию целесообразно выполнять на фоне приема большими Канефрона<sup>®</sup>Н, который, обладая разнонаправленным действием (антибактериальным, противовоспалительным, спазмолитическим, диуретическим), доказал свою эффективность и хорошую переносимость в качестве лечебного и противорецидивного средства. Продолжительность применения Канефрона<sup>®</sup>Н при РИНМП должна составлять 3 месяца. Одним из важных достоинств препарата является его высокая безопасность, подтвержденная экспериментальными и клиническими данными, в т.ч. и во время беременности (Stern W., Korn W.D., Volkman P., 1988).

После адекватно проведенного лечения РИНМП необходима длительная, индивидуально подобранная профи-

**■ Формирование биопленок в очаге воспаления ведет к хронизации инфекционного процесса и сопровождается неудовлетворительными результатами антибиотикотерапии. Наиболее актуальными видами бактерий, образующих биопленки при инфекциях, являются стафилококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др., а также микоплазмы различных видов.**

лактика с учетом рекомендаций, разработанных EAU. Таким образом, можно сделать следующие выводы. Проблема РИНМП является междисциплинарной, поэтому лечение должны проводить урологи, гинекологи и терапевты. При-

менение разработанных алгоритмов позволяет с успехом применять их в клинической практике, уменьшает количество диагностических ошибок и улучшает результаты лечения.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Косова И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии циститов и необструктивных пиелонефритов у женщин: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
2. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения. — М., МИА. — 2008, С. 29.
3. Blango M.G. Persistence of uropathogenic *Escherichia coli* in the face of multiple antibiotics / M.G.Blango, M.A.Mulvey // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2010. — Vol. 54, №5. — P. 855–1863.
4. Kirov S.M. Biofilm differentiation and dispersal in mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis / S.M.Kirov, [et. al.] // *Microbiology.* — 2007. — №153. — P. 3264–3274.
5. McAuliffe L. Biofilm formation by mycoplasma species and its role in environmental persistence and survival / L. McAuliffe, [et al.] // *Microbiology.* — 2006. — №152. — P. 913–922.
6. *Biofilms, Infection and Antimicrobial Therapy* / ed. J.L. Pace, [et. al.]. — Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2006. — 495 p.
7. Donlan R.M. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms / R.M. Donlan, J.W. Costerton // *CLIN. MIC. REV.* — 2002. — Vol. 15, №2. — P. 167–193.
8. Lewis K. Riddle of Biofilm Resistance / K. Lewis // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — Vol. 45, №4. — P. 999–1007.
9. H.ibya N. Antibiotic resistance of bacterial biofilms / Niels H.ibya, [et. al.] // *Int. J. of Antimic. Agents.* — 2010. — №35. — P. 322–332.
10. Jian L. Bacterial Resistance to Antimicrobials: Mechanisms, Genetics, Medical Practice and Public Health / L. Jian, [et. al.] // *Biot. Let.* — 2002. — Vol.24, №10. — P. 801–805.
11. Moker N. *Pseudomonas aeruginosa* Increases Formation of Multidrug-Tolerant Persister Cells in Response to Quorum-Sensing Signaling Molecules / N. Moker, [et. al.] // *J. of Bact.* — 2010. — Vol. 192, №7. — P. 1946–1955.



Научно-выставочное мероприятие для специалистов в области эстетической медицины

**15-17 декабря 2011**  
ЦВК «Экспоцентр»  
Краснопресненская наб., 14

### НАУЧНО-ДЕЛОВАЯ ПРОГРАММА

- Форум дерматологов и косметологов «Эстетическая медицина»**  
 Организаторы: РОДВК (Русское общество дерматовенерологов и косметологов) и ГК «Бизнес-Консалт»
- Международная ШКОЛА пластической хирургии и косметологии**  
 Организаторы: ООО «Корпорация Эстетической Медицины «Оптимед» и Журнал «Пластическая хирургия и косметология»
- Конференция «Медицинские СПА - перспективный сегмент российского рынка красоты и здоровья»**  
 Организаторы: Международный Совет по развитию индустрии спа и веллнесс и ГК «Бизнес-Консалт»
- Первая рабочая встреча руководителей предприятий индустрии красоты БИЗНЕС МЕДИЦИНЫ КРАСОТЫ**  
 Организаторы: Первый Национальный Эстетический портал ([www.1per.ru](http://www.1per.ru)) и ГК «Бизнес-Консалт»







