

О.Б.ЛОРАН, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН,
Л.А.СИНЯКОВА, д.м.н., профессор, И.В.КОСОВА, к.м.н., РМАПО, Москва

Современные подходы к диагностике и лечению

ОСТРОГО НЕОБСТРУКТИВНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ЖЕНЩИН

В последние годы цистит и необструктивный пиелонефрит занимают одно из центральных мест среди урологических заболеваний. Очевидно абсолютное преобладание женщин среди больных этой категории. Высокая частота рецидивирования связана не только с анатомо-физиологическими особенностями женского организма, но и с некоторыми социальными аспектами, такими как раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, пренебрежение принципами безопасного секса, а также бесконтрольное применение антибактериальных препаратов. Все это, в свою очередь, приводит к стремительному росту заболеваемости ИПП.

Как в зарубежной, так и в отечественной литературе проблема этиологической роли урогенитальных инфекций в патогенезе неосложненных инфекций мочевых путей (НИМП) все так же актуальна, и на вопрос J.S.Morano (1993): «Больше уреоплазменная инфекция не считается передаваемой половым путем?» нельзя дать однозначного ответа. Диагностика и лечение дизурии у женщин также остается одной из серьезных проблем в женской урологии. Отсутствие разработанных алгоритмов обследования приводит к ухудшению результатов лечения, частым рецидивам. Назначение антибактериальных препаратов без выяснения причин рецидива не всегда является этиотропным и приводит к возникновению антибиотико-резистентных штаммов, дисбиозу, возникновению других побочных эффектов, не приводя к регрессии симптомов. Дальнейшие исследования, направленные на изучение этиологической роли урогенитальных инфекций в патогенезе НИМП, некоторых вопросов дифференциальной диагностики, позволяют улучшить результаты лечения этих пациенток.

Необструктивные пиелонефриты, циститы, уретриты относятся к неосложненным инфекциям мочевых путей (НИМП), которые протекают при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи из почек или мочевого пузыря, без структурных изменений в почках или мочевых путях и без серьезных сопутствующих заболеваний.

Острый пиелонефрит (ОП) является самым частым заболеванием почек во всех возрастных группах и составляет 14% от всех заболеваний почек. Частота возникновения ОП в России составля-

ет до 1,3 млн. случаев ежегодно. В целом среди больных пиелонефритом преобладают женщины. Частота возникновения пиелонефрита в США ниже и составляет 250 000 случаев ежегодно [1]. Согласно сборной статистике (более 100 авторов) в среднем 1% людей на земле каждый год заболевает пиелонефритом [2]. В 17,6% случаев [3] ОП является первичным.

В возрасте от 2 до 15 лет девочки болеют ОП чаще, чем мальчики. Почти такое же соотношение наблюдается между мужчинами и женщинами в среднем возрасте, а в пожилом возрасте заболеваемость выше у мужчин. В постменопаузальном периоде частота развития НИМП составляет 20% [4].

Более 95% НИМП вызываются одним микроорганизмом. Наиболее частыми возбудителями являются грамотрицательные энтеробактерии, главным образом *Escherichia coli* — до 70—95%. Вторым по частоте возбудителем является *Staphylococcus saprophyticus* (5—20% случаев НИМП), который несколько чаще выделяют у молодых женщин. Значительно реже НИМП вызывают *Klebsiella* spp. и *Proteus mirabilis*. В 1—2% случаев возбудителями являются грамположительные микроорганизмы: стрептококки группы В и D [1, 5]. Возбудителями циститов могут быть также микобактерии туберкулеза и, редко, бледная трепонема.

Однако в 0,4—30% случаев в моче больных не выявляется какая-либо патогенная микрофлора

■ Острый пиелонефрит является самым частым заболеванием почек во всех возрастных группах, его частота возникновения в России составляет до 1,3 млн. случаев ежегодно.

Таблица. Алгоритм диагностики неосложненных инфекций мочевых путей [13]

Алгоритм диагностики рецидивирующих циститов	Алгоритм диагностики необструктивного пиелонефрита
<i>ТЩАТЕЛЬНО СОБРАННЫЙ АНАМНЕЗ! С выявлением таких факторов риска, как раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, наличие инвазивных манипуляций, сопутствующие хронические гинекологические заболевания, дисбиозы влагалища</i>	
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 мочевого пузыря и почек с использованием ЦДК, энергетического доплера
Цистоскопия с биопсией	Рентгенологические исследования
Осмотр гинекологом	

(Durier, 1995). Роль урогенитальных инфекций (*C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *N.gonorrhoeae*, *M. hominis*, *T. vaginalis*) в этиологии уретритов, циститов у женщин несомненна [6–8].

Учитывая все возрастающий удельный вес первичных НИМП в структуре воспалительных урологических заболеваний, а также хронических процессов с частыми рецидивами, протекающих на фоне бессимптомного течения урогенитальных инфекций, этиологическая роль последних в патогенезе данной патологии требует дальнейшего изучения и изменения тактики лечения этой категории больных.

Е.Н.Падейская указывает на общность этиологии и патогенеза НИМП, инфекций, передающихся половым путем (ИППП), инфекций половых органов, воспалительных заболеваний органов

малого таза (ВЗОМТ), т.е. источником инфицирования при НИМП являются, в первую очередь, микроорганизмы из периуретральной области. Хронический пиелонефрит в сочетании с хроническими воспали-

тельными заболеваниями гениталий в подавляющем большинстве случаев (92,5%) обусловлен одинаковыми инфекционными возбудителями, протекает на фоне вторичного иммунодефицита, дисбаланса иммуноглобулинов больших классов [9]. Этиологическая связь гинекологических заболеваний и хронического цистита может быть обусловлена общностью эмбриогенеза уретры, мочевого пузыря, преддверия влагалища. описа-

ны случаи хламидийного сальпингоофорита с сочетанным поражением ткани почек. После двукратной биопсии почек морфологические изменения характеризовались гломерулопатией, интерстициальной воспалительной, в т.ч. и плазмочитарной, инфильтрацией тканей. Таким образом, имело место поражение почек иммунными комплексами, образовавшимися на фоне хламидийной инфекции [10]. Другие авторы также указывают на поражение межпочечной ткани почек на фоне хламидийной инфекции — описаны 3 случая [11]. Кауа S. и соавт. считают доказанной роль *U. urealyticum* в этиологии камнеобразования: наряду с коагулазонегативным стафилококком, кишечной палочкой, коринебактериями, энтеробактериями. Из конкрементов была получена и *U. urealyticum* [12].

Чтобы доказать возможную роль атипичных возбудителей (*U. urealyticum*, *Ch. trachomatis*) в этиологии рецидивирующих инфекций верхних мочевых путей, в нашей работе был проведен эксперимент на 13 кроликах породы австралийский гигант-тупонос. Создана экспериментальная модель пиелонефрита путем перевязки правого мочеточника с последующим введением культур *U. urealyticum*, *Ch. trachomatis*, *E.coli* изолированно и в сочетании. Оценка результатов проводилась на 3 и 7 сутки.

Резюмируя экспериментальную часть исследований, можно сказать, что инфицирование верхних мочевых путей экспериментальных животных *U. urealyticum* или *Ch. trachomatis* приводят к развитию первичного хронического процесса при их изолирован-

■ Однако в 1/3 случаев в моче больных не выявляется какая-либо патогенная микрофлора.

ном введении, а при сочетании с неспецифическими возбудителями — к более быстрому и выраженному развитию гнойного воспаления в почке [13].

По нашим данным, наличие возбудителей урогенитальных инфекций методом ПЦР было выявлено в 83% случаев в группе больных с пиелонефритом. У 67,5% пациенток имела место микст-инфекция, представленная, в большинстве случаев, сочетанием *U. urealyticum*, биовар Parvo, *M. hominis*, *G. vaginalis*.

Ch. trachomatis была выявлена в сочетании с *U. urealyticum*, *M. hominis*, *G. vaginalis* в 7,14%, в сочетании с *Ureaplasma T 960* только в 1,43%. В первой группе биовар Parvo был выявлен в 87% случаев [13].

Концепция восходящего инфицирования мочевого пузыря у женщин по сравнению с гематогенным, лимфогенным и уриногенным (нисходящим) путями подтверждается многочисленными зарубежными и отечественными исследователями [14–16].

Тем не менее адгезия бактерий к уроэпителиальным клеткам является одним из важных патогенных факторов в развитии инфекции мочевых путей. Она реализуется в двух вариантах: а) сосуществование с клеткой хозяина объединенным гликокаликсом (персистенция); б) повреждение гликокаликса и контакт с клеточной мембраной. Адгезированные микроорганизмы обычно не выявляются, т.к. не создают колоний на питательных средах, в связи с чем происходит недооценка в диагностике рецидивов инфекции.

Уропатогенные штаммы кишечной палочки содержат белковые структуры (адгезины, пилины), ответственные за адгезивную способность бактерий. Посредством фимбрий микроорганизмы связываются друг с другом и передают генетический материал — плазмиды, с которыми транспортируются все факторы вирулентности. Уропатогенные штаммы кишечной палочки различаются адгезинами (фимбриальные и нефимбриальные). Различные типы адгезинов I, P, S, AFA имеют определенную тропность к различным видам эпителия. Штаммы кишечной палочки, носители адгезина P, прочно срастаются с переходным и плоским эпителием уретры и проявляют тропность к паренхиме почки. Один штамм уропатогенной *E.coli* может синтезировать генетически разные адгезины.

Многообразие защитных свойств бактерий обуславливает возможность персистенции микроорганизмов в мочеполовой системе человека. У

макроорганизма существуют генетические факторы, обуславливающие рецидивирование инфекции мочевых путей, а также специфические рецепторы на слизистых оболочках для различных микроорганизмов [15–18].

В патогенезе рецидивирующей мочевой инфекции также имеет значение рефлюкс мочи, как пузырно-мочеточниковый, так и эпизодический пиело-вазальный, обусловленный действием бактериальных эндотоксинов, которые, воздействуя

на клетки гладкой мускулатуры мочевых путей, могут вызвать их спазм и рефлюкс мочи [19]. У женщин с «вагинализацией уретры» во время полового акта возможно нарушение эпителиального слоя уретры, что создает условия для колонизации ее микрофлорой кишечника и влагалища [20].

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм диагностики НИМП:

- 1) подтверждение инфекционно-воспалительного процесса в почках, мочевом пузыре (клинически);
- 2) топическая диагностика инфекционно-воспалительного процесса (уровень поражения — мочевой пузырь или почки);
- 3) определение фазы, степени распространенности, форм пиелонефрита, особых форм воспаления мочевого пузыря, исключение сочетания цистита с другими заболеваниями мочевого пузыря;
- 4) определение факторов этиологии и патогенеза цистита, пиелонефрита.

Пиелонефрит — неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек, при котором в процесс вовлекаются почечная лоханка, чашечки, паренхима почки с поражением, в первую очередь и в основном, межуточной ее ткани [21]. Лечение острого неосложненного пиелонефрита должно быть комплексным, включающим следующие обязательные аспекты: поддержание адекватного питьевого режима, антибактериальная терапия (эмпирическая или этиотропная), противовоспалительная терапия, лечение нарушений коагуляции, симптоматическая терапия, профилактика рецидивов и обострений [22, 23]. Ле-

■ Более 95% НИМП вызываются одним микроорганизмом, наиболее частыми возбудителями являются грамотрицательные бактерии, главным образом *Escherichia coli*.



■ **В постменопаузальном периоде частота развития НИМП составляет 20%.**

ление острого пиелонефрита преследует цель сохранения почки, профилактики уросепсиса и возникновения рецидивов заболевания. Результаты лечения острого необструктивного пиелонефрита зависят от правильного выбора антибактериальной терапии.

Основная роль в лечении пиелонефрита принадлежит применению антибактериальных препаратов. При пиелонефрите в первую очередь поражается межпочечная ткань, следовательно, необходимо создать высокую концентрацию антибиотика в ткани почки [22, 24]. В начале лечения антибактериальная терапия всегда бывает эмпирической, необходимо правильно подобрать антибиотик или рациональную комбинацию препаратов, дозу и способ введения.

Для адекватной антибактериальной терапии важно выбрать антибиотик, с одной стороны, действующий на «проблемные» микроорганизмы, с другой — накапливающийся в почках в необходимой концентрации. Поэтому ошибкой является назначение при остром пиелонефрите таких препаратов,

как нитрофурантоин, нефторированные хинолоны, тетрациклины и макролиды, концентрация которых в крови и тканях почки ниже значений МПК основных возбудителей заболевания. Высокоэффективной и экономически выгодной является ступенчатая антибактериальная терапия.

В качестве эмпирической терапии Guidelines EAU, 2007, рекомендуют использование фторхинолонов (левофлоксацина, ципрофлоксацина) с преимущественно

ренальным путем выведения и цефалоспоринов II—III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам). К альтернативным препаратам относятся аминопенициллин/ингибиторы бета-лактамаз в сочетании с аминогликозидами. Парентеральное введение антибиотиков следует продолжать до исчезновения лихорадки, затем осуществлять переход на пероральные формы. Общая продолжительность терапии должна составлять не менее 14 дней и определяться клинико-лабораторной картиной [25].

Фторхинолоны — это препараты широкого спектра действия, активны в отношении основных возбудителей пиелонефрита и цистита (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* spp., *Enterobacter* и т.д.), а также против ряда внутриклеточных микроорганизмов (*Ch. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*), в т.ч. и *G. vaginalis*. Препараты этой группы выводятся с мочой в неизменном виде (80%), а также накапливаются в ткани почек.

В России в рамках многоцентрового контролируемого исследования проведена клиническая оценка моксифлоксацина (400 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней) в сравнении с офлоксацином (200 мг 2 раза в сутки в течение 8 дней) при остром пиелонефрите, при этом получены сопоставимые результаты излечения: 95 и 94% соответственно [26].

В связи с широкой распространенностью микстинфицирования урогенитального тракта хламидиями и уреаплазмами возникла необходимость проводить антибактериальную терапию, в равной степени эффективную в отношении и хламидий, и уреаплазм. Это препараты группы макролидов (рокситромицин, кларитромицин, азитромицин и т.д.), которые, по мнению ряда исследователей, должны использоваться в качестве первой линии терапии уреаплазменной инфекции [26]. Пациенткам, у которых выявлены атипичные возбудители (*U. urealyticum*, *M. hominis*, *Ch. trachomatis*), в амбулаторных условиях необходимо назначать антибактериальные препараты с учетом чувствительности возбудителя к антибиотикам.

То., у больных острым необструктивным пиелонефритом, развившимся на фоне урогенитальных инфекций, антибактериальная терапия должна проводиться препаратами фторхинолонового ряда, а также в схему лечения на этапе долечивания необходимо включать макролиды (кларитромицин, джозамицин, азитромицин) и/или тетрациклины (доксциклин).

Необоснованность и нерациональность антибактериальной терапии являются факторами, приводящими к хронизации процесса и нарушениям иммунорегуляторных механизмов. Повторное назначение антибиотиков одной группы ведет к возникновению резистентных штаммов. Кроме того, длительное применение антибактериальных препаратов приводит к нарушению влагалищной микрофлоры и флоры кишечника с развитием тяжелых дисбиозов влагалища и кишечника. В связи с вышеизложенным возрастает актуальность применения растительных препаратов в качестве метода профилактики рецидивов инфекции мочевых путей и на этапе амбулаторного долечивания при поражении верхних мочевых путей. Канефрон



(Bioogica) является комбинированным растительным препаратом, в состав которого входят золоты-тысячник, любисток, розмарин. Препарат оказывает комплексное действие: диуретическое, спазмолитическое, противовоспалительное и антиоксидантное, антимикробное, нефропротективное. Применяется по 50 мл х 2 раза в день или по 2 драже х 3 раза в сутки в течение 1–2 мес. [27].

Заслуживает внимания применение поливалентных бактериофагов в лечении НИМП, что особенно актуально для пациентов с поливалентной аллергией к антибактериальным препаратам или наличием полирезистентных возбудителей. Несмотря на отсутствие плацебо-контролируемых исследований применения пиобактериофагов, клиническая эффективность указанных препаратов не вызывает сомнений.

Применение иммунобиотерапии в лечении рецидивирующих инфекций мочевых путей, действие которой основывается на стимуляции Т-лимфоцитов, индукции образования эндогенного интерферона, увеличения уровня sIgA в моче. К таким препаратам относится уро-ваксом (лиофилизированный лизат E.coli). Препарат применяется по 1 капсуле в сутки натошак в течение 3 мес., затем по 1 капсуле в сутки натошак в течение 10 дней каждого месяца в течение 6 мес.

■ В терапии урогенитальных инфекций используют антибиотики, действующие на атипичные микроорганизмы и способные накапливаться в почках в необходимой концентрации одновременно.

Проблема рецидивирующих инфекций мочевых путей, протекающих на фоне урогенитальных инфекций, в настоящее время приобретает характер социальной, т.к. затрагивает не только физическое здоровье женщины, но и ее сексуаль-

ную жизнь, приводит к нарушению ее детородной функции и трудоспособности. Поражение уретры в данном случае вторично, клинические симптомы появляются только лишь при наличии анатомических изменений наружного отдела уретры, наличии уретро-гименальных спаек, присоединении неспецифической инфекции.

Урогенитальные инфекции поражают органы половой системы женщины, поэтому лечение рецидивирующих инфекций мочевых путей является недостаточно эффективным, если применяются препараты, в спектр действия которых не входят атипичные возбудители.

Таким образом, лечение рецидивирующих инфекций мочевых путей должно быть патогенетическим и этиологическим и требует комплексного подхода, в первую очередь — выявления и устранения первопричины развития заболевания, а также профилактики с учетом выявленных факторов риска.



ЛИТЕРАТУРА

1. Hooton T.M., Stamm W.E. //Infect. Dis.Clin. N.Am. — 1997; Vol.11: 551–581.
2. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. — М: «Медицина», 1985.
3. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрарова Э.Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей //Урология. — 2002. — №2. — С. 8–14.
4. Baily R.R. //Int.J. Antimicrob. Agents. — 1992; Vol.2: 19–21.
5. Moller B.R., Freundt E.A. Monkey animal model for study of mycoplasma infections in urogenital tract //Sex. Transm. Dis. — 1983; Vol. 10; N4-Suppl: 359–362.
6. Gonzalez-Pedraza A., Ortiz C., Mota R., et al. Role of bacteria associated with sexually transmitted infections in the etiology of lower urinary tract infection in primary care. //Enferm Infecc Microbiol Clin. — 2003, Feb; 21(2): 89–92.
7. Загребина О.С. Этиологическое значение Ureaplasma urealyticum в развитии воспалительных процессов половых и мочевых органов у женщин: Дисс. ... канд. мед. наук — М., 2001. — С. 8–20, 130–136.
8. Григорьева К.М. Особенности пиелонефрита у женщин с хроническими генитальными инфекциями: Дисс. ... канд. мед. наук — М., 2004. — С. 14–18.
9. Ohsawa I., Ohi H., Endo M., et al. A case of renal involvement in persistent immune activation caused by chlamydial salpingitis. //Virchows Arch. — 2001, Mar; 438(3): 306–11.