

# Возможности терапии неосложненной инфекции мочевыводящих путей

И.А.Аполихина<sup>1</sup>, Л.А.Ковалева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М.Сеченова;

<sup>2</sup>ФГУ Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова  
Минздравсоцразвития РФ, Москва

## Резюме

Обзор. Рассмотрены вопросы распространенности, классификации, этиологии, дифференциальной диагностики и лечения острых и хронических циститов.

**Ключевые слова:** цистит.

## Therapeutic modalities in management of uncomplicated urinary tract infections

IAApolibina<sup>1</sup>, LAKovaleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IM. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU);

<sup>2</sup>VI.Kulakov State Research Centre for obstetrics, gynecology and perinatology of the Ministry of Health  
and Social development of the Russian Federation, Moscow

## Summary

A review of available data on prevalence, classification, aetiology, differential diagnostics and treatment of acute and chronic cystitis.

**Key words:** cystitis.

## Сведения об авторах

Аполихина Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: apolikbina@inbox.ru

Ковалева Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гинекологической эндокринологии ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (НИМП) являются самыми частыми бактериальными инфекциями у человека. В течение года у 25–35% женщин в возрасте 20–40 лет наблюдается по крайней мере 1 эпизод инфекции. Наиболее частым проявлением НИМП является острый цистит (ОЦ). В России за год регистрируется около 26–36 млн случаев ОЦ. Заболеваемость ОЦ составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на 1 женщину в год [1].

## Классификация

Расширенная классификация НИМП учитывает этиологические и патогенетические аспекты, степени распространенности воспалительного процесса и морфологических изменений в стенке мочевого пузыря, особенности клинического проявления заболевания.

На сегодняшний день в соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов (опубликованы в 2001 г., обновлены в 2004 г.) сформирована клиническая классификация инфекций мочевых путей (ИМП), включающая следующие нозологии:

- неосложненную инфекцию нижних мочевых путей (острый неосложненный цистит);
- неосложненную инфекцию верхних мочевых путей (острый неосложненный пиелонефрит);
- осложненную ИМП (с пиелонефритом или без);
- уросепсис;
- уретрит;
- специальные формы: простатит, эпидидимит, орхит.

При продолжительности симптомов у пациента более 7 дней и неэффективности адекватной антибиотикотерапии более 72 ч правомочно отнести заболевание к разряду осложненных.

## Хронический цистит

Отдельное место среди ИМП занимает хронический цистит (ХЦ). Выделяют следующие формы ХЦ:

### • хронический латентный цистит:

а) хронический латентный цистит со стабильно латентным течением (отсутствие жалоб, лабораторных и бактериологических данных, воспалительный процесс выявляется только эндоскопически); б) хронический латентный цистит с редкими обострениями (активизация воспаления по типу острого, не чаще одного раза в год); в) латентный ХЦ с частыми обострениями (2 раза и более в год по типу острого или подострого цистита);

• **собственно ХЦ** (персистирующий) – положительные лабораторные и эндоскопические данные, персистирующая симптоматика при отсутствии нарушения резервуарной функции мочевого пузыря;

• **интерстициальный цистит** (стойкий болевой симптомокомплекс, выраженная симптоматика, нарушение резервуарной функции мочевого пузыря).

Неосложненная инфекция нижних мочевых путей (**острый цистит**) является наиболее распространенной формой инфекции мочевыводящей системы и представляет собой гнойно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевого пузыря.

Наиболее частыми возбудителями ОЦ являются грамотрицательные энтеробактерии, среди которых в 70–95% случаев выявляется *Escherichia coli*. В 5–20% случаев (особенно у молодых женщин) диагностируется *Staphylococcus saprophyticus*. В редких случаях возбудителями острого цистита могут явиться *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Streptococcus B, D, M*, *Tuberculosis*, *Treponema pallidum*. Не вызывает сомнения роль урогенитальной инфекции (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *N. gonorrhoeae*, *M. hominis*,

## ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*T. vaginalis*) в этиологии уретритов, циститов у женщин [2]. Надо отметить, что в 0,4–30% случаев при исследовании мочи у больных НИМП какая-либо патогенная микрофлора не выявляется.

**Предрасполагающие факторы**

Выделяют предрасполагающие факторы развития цистита у женщин:

- анатомо-физиологические особенности (короткий и широкий мочеиспускательный канал, близость к естественным резервуарам инфекции – анусу и влагалищу);
- активная половая жизнь;
- сопутствующие гинекологические заболевания, изменяющие нормальную экосистему влагалища (воспалительные процессы, гормональные нарушения);
- контрацепция спермицидами.

**Патогенез**

Многочисленными зарубежными и отечественными исследователями [3–5] подтверждена доминирующая роль восходящего инфицирования мочевого пузыря при возникновении ОЦ у женщин по сравнению с гематогенным, лимфогенным и уриногенным (нисходящим) путями.

Важным патогенным фактором в развитии ИМП является адгезия бактерий к уроэпителиальным клеткам, которая реализуется в двух вариантах: а) сосуществование с клеткой хозяина объединенным гликокаликсом (персистенция); б) повреждение гликокаликса и контакт с клеточной мембраной. Важно отметить, что адгезированные микроорганизмы обычно не выявляются, так как не создают колоний на питательных средах, в связи с чем происходит недооценка их наличия 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.

**Проявления**

Клиническими симптомами ОЦ являются боль внизу живота, резь, жжение при мочеиспускании, частое мочеиспускание малыми порциями, помутнение мочи и субфебрильная температура тела. При правильно подобранной терапии симптомы быстро купируются, однако для НИМП характерны частые рецидивы, которые в 90% случаев связаны с реинфекцией.

**Высокая частота рецидивов** объясняется следующими факторами:

- анатомо-физиологическими особенностями женского организма;
- способностью грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин;
- частыми гинекологическими заболеваниями – воспалительными процессами во влагалище, гормональными нарушениями, приводящими к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры;
- генетической предрасположенностью;
- частотой половых актов и характером применяемых контрацептивов.

**Диагностика**

Диагноз ОЦ ставится на основании жалоб пациентки, данных анамнеза и результатов общего анализа мочи, хотя возможно назначение лечения и без лабораторного исследования. Культуральное исследование (посев) мочи с определением чувствительности возбудителя при впервые возникшем остром неосложненном цистите не показано. Однако при рецидиве заболевания или неэффективности корректно назначенной терапии данное исследование является обязательным (EAU guidelines, 2001, 2004). При остром неосложненном цистите у женщины диагностическим критерием является наличие более  $10^3$  КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи.

Основными задачами **диагностики в условиях стационара** являются бактериологическая верификация возбудителя и комплексная диагностика сопутствующих заболеваний, анатомических аномалий и функциональных расстройств, приводящих к нарушению уродинамики нижних мочевых путей, к которым относятся:

- склероз шейки мочевого пузыря;
- дистальный стеноз уретры;
- опущение органов малого таза (цистоцеле, ректоцеле);
- нейрогенные нарушения мочеиспускания (детрузорно-сфинктерная диссинергия, детрузорная арефлексия и др.);
- интравагинальная дистопия наружного отверстия уретры;
- затрудненный интроитус, уретрогеманальные спайки;
- снижение защитной функции уротелия (гипоэстрогения);
- эндометриоз, аденомиоз;
- псевдополипоз шейки мочевого пузыря;
- инфекционно-воспалительные заболевания половых органов (вестибулит, кольпит, цервицит);
- онкологические заболевания (рак мочевого пузыря, опухоли гениталий);
- туберкулез.

**Дифференциальная диагностика**

Дифференциальная диагностика ХЦ проводится с заболеваниями, имеющими сходную клиническую симптоматику, среди которых:

- рак мочевого пузыря;
- туберкулез мочевой системы;
- аденомиоз;
- вульвовагинит;
- специфический уретрит.

**Терапия**

В лечении цистита должны учитываться этиологические и патогенетические факторы, направленные в первую очередь на устранение причин частого рецидивирования инфекции нижних мочевых путей.

**Патогенетические методы** лечения ХЦ включают хирургическое лечение, направленное на коррекцию анатомических изменений и устранение причин нарушения уродинамики.

**Этиологическим лечением** является антибактериальная терапия. При выборе антибактериального препарата 1-й линии для лечения НИМП необходимо учитывать спектр антимикробной активности, уровень антибиотикорезистентности в конкретном регионе, фармакокинетику антибиотика, профиль безопасности, фармакоэкономическую оценку режима и результаты сравнительных рандомизированных испытаний, доказывающих эффективность препарата [5]. Необходимо помнить, что прием антибактериального препарата нецелесообразен в связи с недостаточной эффективностью при резистентности к нему в популяции более 10–20% штаммов микроорганизмов.

Эффективность терапии ОЦ оценивается по исчезновению клинических проявлений заболевания, элиминации возбудителя (подтверждается негативным результатом бактериального посева мочи, нормализацией уровня лейкоцитов в анализах мочи) и отсутствию рецидивов. Многочисленными исследованиями показано, что использование короткого курса антибиотикотерапии выполняет все необходимые задачи лечения.

Согласно Федеральному руководству для врачей по использованию лекарственных средств, руководству Европейской и Американской урологических ассоциаций, принципам доказательной медицины в лечении ОЦ используются следующие препараты: фторхинолоны, триметоприм-сульфаметоксазол, фосфомицин трометамол (однократно); у детей – ингибиторзащищенные пенициллины и пероральные цефалоспорины I–III поколения, альтернатива – амоксициллин/клавуланат, нитрафурантоин, налидиксовая кислота, ко-тримоксазол; у беременных – цефалоспорины I–III поколения, фосфомицин трометамол (однократно) [6].

### Препараты фосфоновой кислоты

Наш опыт показал эффективность препаратов фосфоновой кислоты (Монурал) в лечении НИМП. Активный ингредиент Монурала – фосфомицина трометамол – является антибиотиком широкого спектра действия, обладающим бактерицидным действием. Антибактериальный спектр действия фосфомицина трометамола *in vitro* включает большинство обычных грамположительных (*Enterococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyt*, *Staphylococcus* spp.) и грамотрицательных (*E. coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp.) возбудителей. Механизм действия фосфомицина трометамола связан с подавлением первого этапа синтеза клеточной стенки бактерий. Являясь структурным аналогом фосфоэнола пирувата, фосфомицина трометамол вступает в конкурентное взаимодействие с ферментом N-ацетил-глюкозамин-3-о-энолпирувил-трансферазой, в результате чего происходит специфическое, избирательное и необратимое ингибирование этого фермента, что обеспечивает отсутствие перекрестной резистентности с другими классами антибиотиков и возможность синергизма с другими антибиотиками.

Показаниями к применению фосфомицина трометамола являются:

- острый бактериальный цистит;
- острые приступы рецидивирующего бактериального цистита;
- бактериальный неспецифический уретрит;
- бессимптомная массивная бактериурия у беременных;
- профилактика инфекции мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве и трансуретральных диагностических исследованиях.

Фосфомицина трометамол применяют 1 раз в сутки – 1 пакет (3 г) перорально натощак, растворяя в 1/3 стакана воды, за 2 ч до или после еды, предпочтительно перед сном, предварительно опорожнив мочевой пузырь. Курс лечения составляет 1 день. В более тяжелых случаях (пожилые пациенты, рецидивирующие инфекции) показан повторный прием препарата через 24 ч. С целью профилактики инфицирования мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве, трансуретральных диагностических процедурах рекомендуется использование 1 пакета препарата Монурал за 3 ч до вмешательства, при необходимости – повторно через 24 ч.

Наряду с рациональной антибактериальной терапией в стационарных условиях используют целый ряд дополнительных методов консервативного лечения. С целью коррекции аффективных реакций, обусловленных ирритативными симптомами у больных с выраженной психической лабильностью, целесообразно использовать трициклические антидепрессанты. В комплексной терапии широко применяют нестероидные противовоспалительные препараты, антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток, ангиопротекторы, антагонисты кининов, антихолинэргические препараты, иммунотерапию препаратами, содержащими антигенный материал типичных возбудителей, иммуномодуляторы и физиотерапевтические методики. В случае возникновения локальных симптомов дефицита эстрогенов целесообразно добавление к лечению эстрогенсодержащих вагинальных суппозиториями.

Таким образом, диагностика и лечение НИМП требует комплексного подхода, включающего этиологические и патогенетические аспекты, соблюдение которого позволит минимизировать количество рецидивов.

## Литература

1. Лоран О.Б., Сияжкова Л.А., Косова И.В. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин. *Cons. Med.* 2004; 7: 5–26.
2. Загребина О.С. Этиологическое значение *Ureaplasma urealyticum* в развитии воспалительных процессов половых и мочевых органов у женщин: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001; С. 8–20, 130–6.
3. Перепанова Т.С., Кудрявцев Ю.В., Хазан П.Л. *Cons. Med. Прил. Урология.* 2002; с. 5–9.

4. Kablmet G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECOSENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl. 2): 49–52.
5. Uncomplicated UTIs in adults. *EAU. Guidelines on urinary tract and male genital tract infections* 2004; p. 9–14.
6. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрамова Э.Р. *Урология.* 2002; 2: 8–14.

# Патогенетическое обоснование современных методов терапии анемий беременных

В.Г.Демидов

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Рязанский филиал

## Резюме

Обзор. Рассмотрен патогенез анемии беременных. При уровне гемоглобина ниже 95 г/л и резистентности к лечению пероральными препаратами железа рекомендуется комбинация рекомбинантного человеческого эритропоэтина с препаратами трехвалентного железа.

**Ключевые слова:** анемия беременных, рекомбинантный человеческий эритропоэтин, железо трехвалентное.

## Pathogenetic background for modern treatment of anemia during pregnancy

V.G.Demidov

Federal research clinical centre of pediatric hematology, oncology and immunology, the Ryazan affiliate division

## Summary

A review. Pathogenetic mechanisms of anemia during pregnancy are elucidated. Combination of recombinant human erythropoietin and iron (III) formulations should be viewed as treatment of choice in patients with hemoglobin level less than 95 g/l and in cases resistant to monotherapy with oral iron formulations.

**Key words:** anemia during pregnancy, recombinant human erythropoietin, iron (III).

## Сведения об авторе

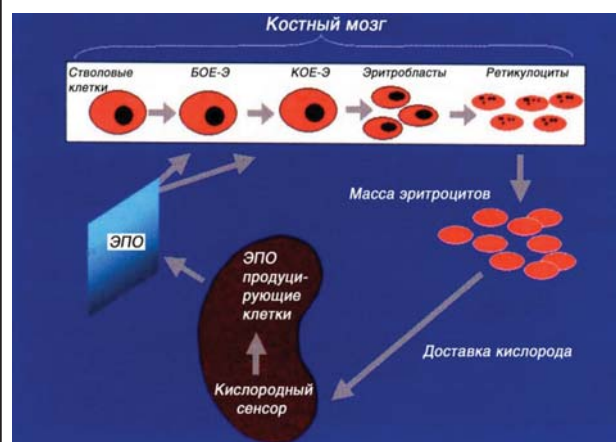
Демидов Валерий Григорьевич – проф., зам. дир. по науке ФНКЦДГОИ, Рязанский филиал. E-mail: demix777@yandex.ru

Многие годы в акушерской практике доминирует железодефицитная теория патогенеза анемий беременных (АБ), согласно которой АБ развивается вследствие простого дефицита железа (ДЖ). Многие авторы оценивают распространенность ДЖ у беременных в 90%, иногда даже 100% [1–3]. Именно поэтому ферротерапия до сих пор остается у них наиболее широко используемым методом лечения. Несмотря на неплохую эффективность лечения АБ пероральными препаратами железа, этот метод имеет ряд серьезных недостатков, основные из которых – резистентность к проводимой терапии и побочные эффекты от применения наиболее широко используемых солей двухвалентного железа. С.Вегеманн и соавт. в 1995 г. впервые эффективно применили рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) как альтернативный способ лечения АБ [4]. В последующие годы рчЭПО-терапия АБ получила научное патогенетическое обоснование [5, 6]. Продолжается разработка наиболее оптимальных схем применения рчЭПО. На сегодняшний день комбинированное использование рчЭПО и железа (III) гидроксид-сахарозного комплекса для внутривенного введения является наиболее эффективным методом терапии АБ, резистентных к пероральной ферротерапии.

## Современное понимание патогенеза анемий беременных

Каковы же основные причины частой резистентности к препаратам железа при АБ? Почему рчЭПО оказался высокоэффективным при железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных, хотя он не используется при ЖДА, при которой уровень эндогенного ЭПО и без применения рчЭПО

Рис. 1. Современное понимание механизма регуляции эритропоэза (схема).



Физиологическое функционирование эритрона (совокупность клеток эритроидного ряда) обеспечивается нормальной функцией почек, поддерживающей достаточный уровень эндогенного ЭПО в сыворотке крови (оказывающего стимулирующее влияние на нормально функционирующие эритроидные клетки-предшественники костного мозга – клетки-мишени для ЭПО), и достаточным количеством субстрата (железо, фолиевая кислота, витамин В<sub>12</sub>, белок и др.) для образования необходимого количества эритроцитов. Дефекты любого звена данного механизма регуляции приводят к нарушению эритропоэза и развитию анемии.