

Наиболее частые ошибки диагностики и ведения инфекции мочевых путей (ИМП)

М. Франц, У. Хорл

Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: Pathophysiology and diagnostic techniques

Martina Franz, Walter H. Horl

Ключевые слова: инфекция мочевого тракта, уропатогены, диагноз, лечение, наблюдение.

Проблема

Инфекция мочевых путей (ИМП) – одно из наиболее частых заболеваний человека, возникающих с рождения и до глубокой старости. От 70% до 50% женщин, по крайней мере хоть раз, перенесли ИМП [1]. ИМП – является важнейшей причиной сепсиса, вызываемого грам«–» флорой в условиях стационара и после трансплантации почки [2]. Врачи общего профиля (терапевты), педиатры, урологи и нефрологи нередко пытаются уточнить, что же такое ИМП.

Однако все же имеются большие разногласия, касающиеся определения ИМП, диагностики и лечения. Особенно противоречивыми остаются мнения по поводу значимости низкой бактериурии, бессимптомной ИМП, а также антимикробной терапии.

ИМП определяют как состояние инфицирования мочевого тракта микрофлорой, которая вызывает его воспаление. Установлено, что большинство уропатогенных микроорганизмов, как например *E. coli*, обитает в кишечнике, перианальной области, а у женщин еще и в преддверии влагалища и периуретральной области. При определенных условиях они могут подняться до мочевого пузыря и/или до почек. Если микрофлора внедряется в стенки мочевых путей, то требуется точная диагностика локализации поражения и необходимо лечение с целью предупреждения дальнейших осложнений. ИМП определяется взаимоотношением уропатогенной флоры и организма. Особые уропатогенные свойства некоторых микроорганизмов могут объяснить возникновение инфекции в нормальном мочевом тракте. С другой стороны, неуропатогенные штаммы могут вызвать острое воспаление в условиях либо урологических аномалий, либо когда снижены защитные силы организма: у детей, стариков, во время беременности, при диабете, у больных со сниженным иммунитетом, включая реципиентов аллогенной почки. Несмотря на то что существуют общие рекомендации,

касающиеся диагностики и классификации ИМП, в клинической практике вариантов течения болезни значительно больше. Имеют место и ошибки, которые нередко совершаются, и еще неразрешенные «загадки». Активное лечение очень важно, поскольку при определенных обстоятельствах ИМП может привести к сморщиванию почек.

Рентгенологические методы обследования, безусловно, являются краеугольным камнем для выявления ИМП, однако отказ от рутинных исследований иногда позволяет сэкономить затраты на дорогостоящие методы и избежать излишнего облучения и психологического стресса больных. Предупреждение всплеск ИМП требует тщательного изучения потенциальных предрасполагающих факторов, включая анатомические изменения мочевого тракта.

Это основные осложняющие факторы (обратимые или стойкие), которые влияют на тактику антибактериальной терапии и учет ее длительности, возможной резистентности к антибиотикам и необходимости профилактических курсов.

Спектр инфекций мочевого тракта (определение)

Выраженная бактериурия

Традиционно выраженность бактериурии в диагностике ИМП основана на представлении о том, что количественный подсчет бактерий в определенном объеме мочи позволяет отличить инфицирование и контаминацию. Полезность и постоянство критерия $\geq 10^5$ колоний-образующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл) свежесобранной мочи «в диагностике ИМП» неоднократно подтверждались. У детей необходим быстрый и достоверный диагноз ИМП. У них ИМП констатируется при количестве микробных тел $\geq 10^4$ КОЕ в 1 мл мочи и подтверждается микроскопическим исследованием мочи с целью исключения вагинальной контаминации (при которой часто наблюдается ложноположительный

* Публикуется по согласованию с автором и с разрешения Oxford University Press

** Перевод Л.С. Бирюковой

результат).

«Малая» бактериурия

Исследователи обнаружили, что только половина женщин с симптомами острой инфекции нижних мочевых путей отвечает критерию $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

В работах Kunin et al. [3] и Arav-Boger et al. [4] высказано предположение, что незначительная бактериурия может иметь место на ранней стадии ИМП. У большинства больных при бактериурии от 10^2 до 10^4 КОЕ/мл микрофлора типична для ИМП (*E. coli*, стафилококк сапрофит и кишечная грам«-» бактерия).

Симптомы могут возникнуть во время переходной фазы, когда уретра является источником инфекции и воспаления. В соответствии с этой концепцией, бактерии могут попасть в мочевой пузырь случайно, но вследствие уродинамики и других защитных механизмов они не в состоянии значительно размножиться, как это наблюдается при очевидной ИМП. Было предложено несколько теорий, объясняющих феномен «малой» бактериурии.

Во-первых, вероятно, симптоматическая бактериурия менее 10^5 КОЕ/мл отражает начальный этап ИМП, и поэтому у больных с клиническими проявлениями ИМП микробиологический критерий следует понизить до $> 10^2$ КОЕ/мл.

Во-вторых, вследствие большого приема жидкости и большого диуреза может наблюдаться низкая бактериурия (бактериурия разведения).

В-третьих, низкая бактериурия может быть вызвана медленным ростом некоторых уропатогенных штаммов, таких как *S. saprophyticus*.

Таким образом, одна из наиболее частых ошибок в диагностике ИМП – это недооценка «малой» бактериурии. Выявление «малой» бактериурии у мужчин является клинически высоко значимым признаком ИМП, поскольку «контаминация мочи» для них нетипична.

Бессимптомная бактериурия

Бессимптомная бактериурия часто выявляется при рутинных обследованиях. Степень бактериурии $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных порциях свежесобранной мочи позволяет отличить бессимптомную ИМП от контаминации ($< 10^5$ КОЕ/мл). При инфекциях, вызванных *S. saprophyticus* и разновидностями *Candida*, нижней границей признается $> 10^4$ КОЕ/мл.

Бессимптомная бактериурия в раннем детском возрасте наблюдается крайне редко, за исключением случаев с аномалией развития мочевыводящих путей (в 0,001% случаев преимущественно у мальчиков, в возрасте до 5 лет). К 65 годам у женщин частота бессимптомной бактериурии возрастает до 10%. У пожилых мужчин она еще выше, особенно если имеется нарушение оттока мочи вследствие гиперплазии простаты. Бессимптомная бактериурия и лейкоцитурия обнаруживаются у $1/3$ диализных больных [5]. Уменьшение диуреза и недостаток вводимой жидкости способствуют размножению бактерий.

Частой является неправильная интерпретация бессимптомной бактериурии. Для того чтобы решить, следует ли лечить больного или требуется наблюдение, необходима дополнительная информация. Бессим-

птомную бактериурию обычно не лечат, за исключением возникновения ее у беременных, когда вследствие дилатации мочевых путей возможна восходящая бактериурия. Острый пиелонефрит беременных связан с высоким риском преждевременного прерывания беременности.

У диализных больных с бессимптомной бактериурией при оценке возможности у них трансплантации почки, перед проведением инвазивных диагностических урологических процедур необходима антибактериальная терапия в целях предупреждения септических осложнений.

Постоянно дискутируется вопрос о необходимости антибактериальной терапии у иммунодепрессивных больных после трансплантации почки или больных сахарным диабетом при бессимптомной бактериурии. В нашей клинике у таких пациентов антибактериальная терапия постоянно не проводится. Однако за ними ведется тщательное регулярное наблюдение.

Контаминация

Контаминация иногда неизбежно возникает и является трудным моментом в диагностике ИМП. О контаминации следует думать в случае, если имеется небольшой рост бактерий или из мочи высеивается несколько видов бактерий. Признано, что молочнокислые бактерии, коринобактерии, Гардинелла, α -гемолитические стрептококки и аэробы могут попасть в мочу из уретры или влагалища. Наличие истинного инфицирования может быть подтверждено при катетеризации мочевого пузыря или даже лучше – при надлобковой аспирации. Истинная полимикробная инфекция наблюдается редко, за исключением больных, у которых выведена в мочевой пузырь подвздошная тощая кишка, нейрогенный мочевой пузырь или при кишечно-пузырном свище, а также на фоне почечно-каменной болезни либо при почечных абсцессах или при длительном стоянии мочевого катетера.

Выделение более чем одного микроорганизма из мочи всегда следует интерпретировать с осторожностью и учитывать:

- доминирует ли какой-либо один микроорганизм;
- какая порция мочи исследовалась (при хронической катетеризации или из средней струи);
- имеются ли признаки, на основании которых можно предположить инфицирование (наличие лейкоцитов) или загрязнение (присутствие вагинальных эпителиальных клеток);
- имеются ли клинические симптомы, свойственные ИМП.

В недавних исследованиях [6] было продемонстрировано, что слущенные клетки были обнаружены в 94% анализов мочи, полученных при катетеризации, даже при отсутствии бактериальной контаминации. Слущенные клетки обнаруживались у 96% при получении мочи из средней струи, при этом только в 21% имело место бактериальное загрязнение. Таким образом, присутствие слущенных клеток в моче у женщин не является точным признаком бактериальной контаминации [6].

Как диагностировать инфекцию мочевого тракта

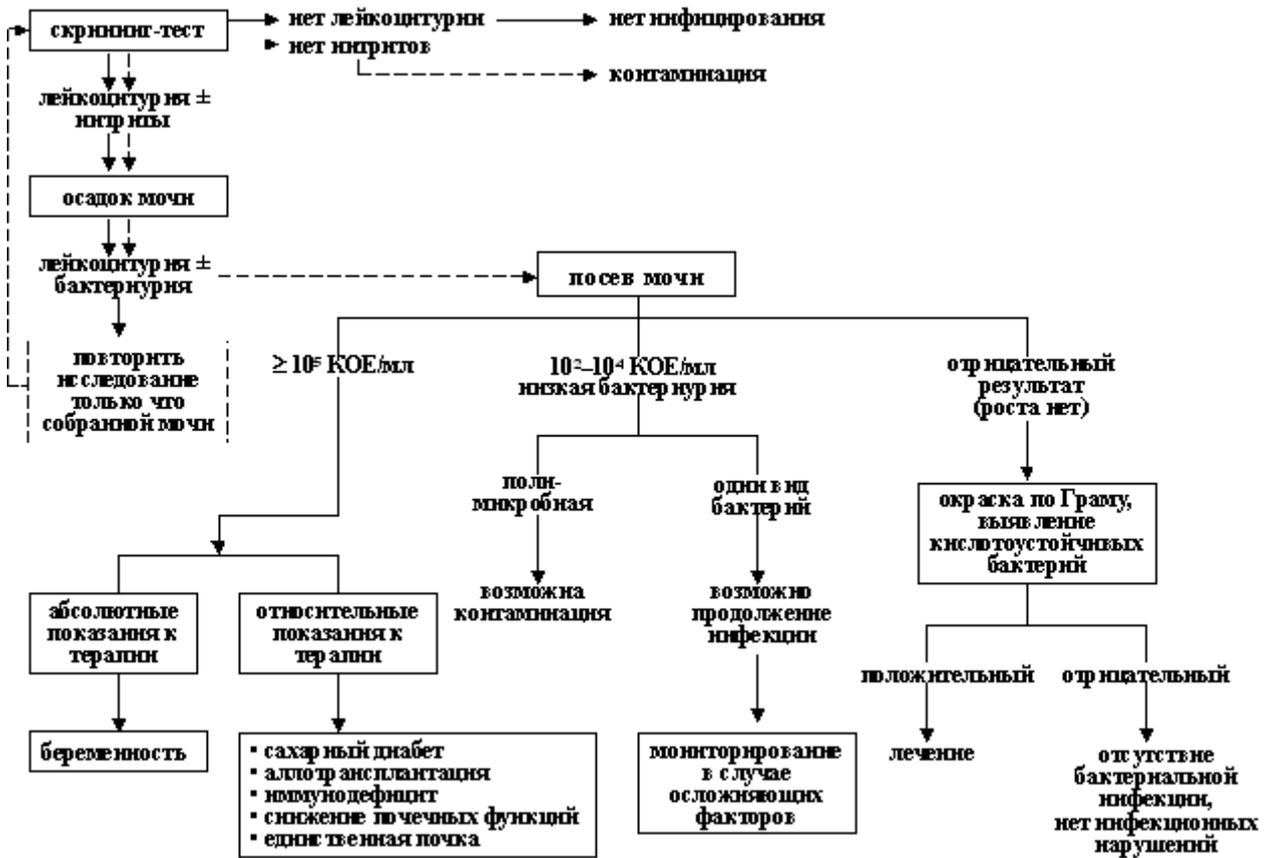


Рис. 1. Алгоритм диагностики ИМП

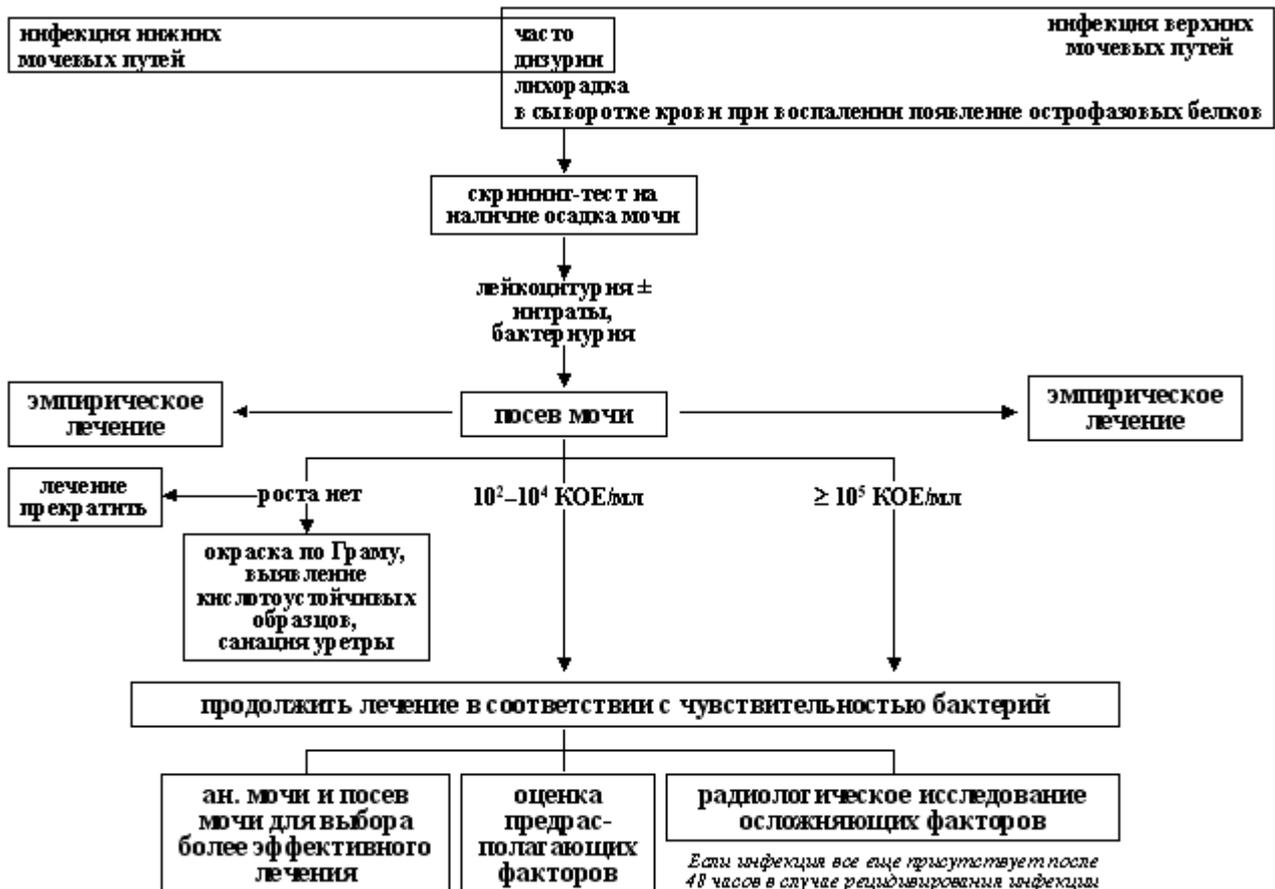


Рис. 2. Алгоритм диагностики ИМП

На рис. 1 и 2 изображена последовательность действий (алгоритм) для диагностики ИМП.

Интерпретация анализов мочи и посевов мочи целиком зависит от качества образцов мочи и условий транспортировки их в лабораторию.

Вследствие того, что ИМП в большинстве случаев возникает остро, необходима быстрая ее диагностика.

Полоска с биохимическим реактивом является общепринятым скрининговым тестом-реагентом (*dipstick Test*) и выявляет присутствие лейкоцитарной эстеразы и активность нитрат-редуктазы. Отрицательный результат тест-полоски, как правило, позволяет исключить инфицирование. Пиурия является характерным признаком воспаления и легко выявляется при положительном тесте на активность лейкоцитарной эстеразы (экспресс-диагностики при помощи тест-полосок).

На практике эритроциты и лейкоциты, составляющие мочевой осадок, лизируются при pH мочи > 6,0, при низкой осмолярности мочи или когда до исследования мочи проходит много времени.

Поэтому ложноотрицательные результаты при микроскопии мочи более часты, чем ложноположительные при исследовании тест-полоской.

Наличие лейкоцитурии не всегда коррелирует с присутствием бактериурии. Источником лейкоцитов могут быть и другие очаги воспаления помимо мочевого тракта, особенно часто это женские половые органы. Более того, лейкоцитурия может оставаться даже после спонтанного или медикаментозного исчезновения бактериурии. Другой тест – это нитриты, которые образуются из нитратов под действием многих уропатогенных микроорганизмов.

Присутствие нитритов высоко специфично для бактерий, но некоторые патогенные микроорганизмы не восстанавливают нитриты из нитратов, и поэтому этот метод не информативен для выявления энтеробактерий, при которых этот тест положителен, pH мочи > 7,5 можно предположить ИМП.

В некоторых пищевых продуктах содержатся нитриты/нитраты, которые могут влиять на нитрит-тест, то есть результат может быть положительным, хотя ИМП отсутствует.

Образцы мочи для исследования

Как правило, моча для исследования и посева при подозрении на ИМП, должна быть взята в стерильных условиях. Поскольку количество микроорганизмов в утренней порции обычно больше, чем взятой в другое время суток, стало привычной практикой исследовать утреннюю мочу. Моча в это время наиболее концентрирована, и за ночь происходит максимальное размножение бактерий в мочевом пузыре. При частых мочеиспусканиях и более разведенной моче количество колоний микроорганизмов снижается. Первые порции мочи вымывают бактериальные загрязнения из уретры, поэтому стандартной процедурой является исследование средних порций мочи.

У женщин получение мочи из средней струи требует больших усилий и мер предосторожности. Необходимо раздвинуть большие губы, промыть преддверие влагалища водой. Мыло и антисептики не следует использовать,

поскольку вследствие их бактерицидного действия рост бактерий может уменьшиться, что смазывает картину. Очевидно, необходим подходящий стерильный контейнер для сбора мочи, особенно у пожилых лиц.

Ложноположительные результаты чаще наблюдаются у пожилых женщин [7]. Если самостоятельно они не могут собрать порцию из средней струи мочи в чистых условиях, то помощь в этом должен оказать персонал.

Дополнительные (альтернативные) процедуры

Моча, полученная методом надлобковой аспирации, считается золотым стандартом, так как исключает контаминацию.

Вместе с тем очевидно, что надлобковая аспирация не может являться рутинным методом диагностики.

Этот метод может быть ценным у маленьких детей, когда трудно собрать стерильно порции мочи.

Катетеризация, часто проводимая урологами, не может считаться методом выбора в отсутствие строгих показаний к этой процедуре. При таком исследовании диагностическая польза процедуры ниже, чем вероятность инфицирования мочевого пузыря.

Роль микроскопического исследования мочи

ИМП может быть достаточно быстро диагностирована при микроскопическом исследовании мочи.

Изучение осадка мочи, полученного после стандартного центрифугирования, под покровным стеклом рекомендуется в качестве рутинного исследования, поскольку подобный метод относительно дешев, а дифференцировка форменных элементов (красных и белых клеток крови, бактерий) в тонком слое жидкости оказывается более доступной, чем в традиционной стеклянной камере (Burker, Fuchs-Rosenthal, Горячев).

Центрифугирование всегда ведет к частичной потере частиц, что может сказаться на точности результатов. С другой стороны, и в «неоткрытых» образцах какое-то количество соответствующих элементов может быть потеряно. Таким образом, результаты, полученные после центрифугирования, и последующее стандартное исследование являются более чувствительными и специфичными.

Использование фазово-контрастной техники позволяет легче обнаружить большинство элементов, в особенности – бактерии в сравнении со световой микроскопией. Оно позволяет точнее выявить большинство элементов, особенно бактерий.

Подсчет элементов обычно проводится под малым и большим увеличением. При большом увеличении (×40) обнаружение 1–10 микроорганизмов в 1 поле зрения указывает на бактериурию, а наличие >10 лейкоцитов в поле зрения свидетельствует о пиурии. Форменные элементы могут быть также исследованы в единице объема мочи.

Посев мочи

В теплой свежей моче размножаться бактерии продолжают. Поэтому исследование мочи и посев мочи должны производиться без промедления.

Время репликации *E. coli* в среднем составляет п

минут, так что число бактерий возрастает экспоненциально во времени (например, 2^n через n минут). Если исследование бактериурии откладывается более чем на 2 часа, образцы мочи должны сохраняться при температуре $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, но не более 48 час.

Предпочтительнее полуколичественные методы или изучение культуры методом dip-slide (dip-slide culture). Преимущество этих методов в том, что они отражают достаточно точно концентрацию бактерий на момент забора мочи, поэтому хранение мочи при низкой температуре не столь обязательно.

Иногда ИМП может быть вызвана нетипичными штаммами. Выявить эти бактерии без использования окраски по Граму достаточно трудно [8]. Например, *Haemophilus influenzae* и *H. parainfluenza* плохо растут в средах, обычно используемых для кишечных бактерий, вследствие чего могут быть и не обнаружены.

Нетипичными уропатогенами являются и пневмококки, кампилобактер, легионелла, сальмонелла, шигелла, коринобактерия D_2 , кислотоустойчивые бактерии (включая микобактерии туберкулеза и атипичные микобактерии), грибы (такие как *Blastomyces* и кокцидии). Окраска по Граму и изучение кислото-устойчивости бактерий должны проводиться у пациентов с симптоматикой ИМП и пиурией, когда рутинные посевы мочи дают отрицательные результаты.

Клинические проявления ИМП

Клинические проявления ИМП очень разнообразны – от асимптоматической бактериурии до острого пиелонефрита (бактериальный интерстициальный нефрит) или уросепсиса, и определяются локализацией и тяжестью инфекции. В целях выбора соответствующей лечебной тактики чрезвычайно важно также дифференцировать осложненные и неосложненные случаи ИМП. Принято различать ИМП в зависимости от уровня вовлечения мочевого тракта, клинической симптоматики и наличия осложнений.

Инфекция нижнего и верхнего мочевого тракта

Разграничить ИМП нижнего (уретра, мочевого пузыря) и верхнего (почка) мочевого тракта очень важно, поскольку инфицирование почки связано с более тяжелыми осложнениями.

Состояние больного уже само по себе дает возможность дифференциального диагноза. Как правило, при инфекции нижних МП у больных не возникает острофазовых изменений и температуры ниже $38\text{ }^{\circ}\text{C}$. При инфекции верхних МП появляются признаки воспаления, такие как повышение уровня С-реактивного белка, лейкоцитоз, лихорадка. Диагностические процедуры, позволяющие локализовать поражение, инвазивны и небезопасны (катетеризация мочевого пузыря, уретры). В настоящее время предложено много неинвазивных методов, особенно радиоизотопных [9], с целью выявления локализации поражения.

В клинической практике динамика бактериурии может помочь, по крайней мере, ретроспективно различить инфекции верхних или нижних МП. Например, если бактериурия прекращается после однодневного

или короткого (3-дневного) лечения, вероятен диагноз инфекции нижних МП. В недавних публикациях для дифференциального диагноза поражения верхних или нижних МП была исследована экскреция с мочой N-ацетил-β-D-гликозаминидазы (Nag), лизосомального фермента эпителия проксимальных извитых канальцев. Экскреция Nag была значительно выше у больных с инфекцией верхних МП, чем при инфекции нижних МП и у здоровых лиц [10].

Бессимптомная и явная ИМП

Бессимптомную ИМП (асимптоматическая бактериурия) и течение с яркими клиническими проявлениями (дизурия, позывы к частому мочеиспусканию, боли в поясничной области, лихорадка) различить легко. «Симптоматическая абактериурия», то есть бактериальная инфекция с низким содержанием бактерий в моче, может сопровождать так называемый уретральный синдром. В некоторых случаях «симптоматическая абактериурия» может быть вызвана хламидиями, микоплазмой, трихомонадами, гонококками, грибами, микобактериями.

Подобное состояние возможно при урологической патологии мочевого пузыря, включая опухоли. Абсцесс почки, не дренируемый в мочевой тракт, полная обструкция мочевых путей, туберкулез мочевого тракта, шистоматоз, антимикробная терапия и применение антисептиков, неправильно собранные порции мочи также могут проявляться «симптоматической абактериурией».

Осложненная и неосложненная ИМП

Персистирующая или рецидивирующая ИМП у пациентов с анатомически и функционально нормальным мочевым трактом если и ведет к повреждению почки, то очень редко. Поэтому-то так важно отличить осложненную и неосложненную ИМП. Осложненная ИМП предполагает инфицирование мочевого тракта, который анатомически или функционально изменен (нарушение уродинамики или мочеиспускания). Состояния, при которых имеет место осложненная ИМП, представлены в табл. 1.

Неосложненное инфицирование возникает главным образом у женщин, здоровых в остальных отношениях, с нормальным мочевым трактом и мочеиспусканием. Напротив, наличие осложняющих факторов повышает риск развития прогрессирующего повреждения почек, бактериемии, уросепсиса.

Таблица 1
Факторы, осложняющие ИМП

Нарушение пассажа мочи
Анатомические
Нейрогенные
Сопутствующие заболевания
Поликистоз почек
Аналгетическая нефропатия
Серповидно-клеточная анемия
Иммуносупрессия
(включая применяемую при трансплантации)
Различные другие
Сахарный диабет
Беременность
Простатит
Постоянный мочевой катетер

Осложненная ИМП является четким противопоказанием для коротких курсов лечения (<7 дней). У таких пациентов рекомендуется антибактериальная терапия в течение 2–6 недель. Кроме того, очень важно установить, может ли быть устранен осложняющий фактор (например, возможно ли удаление камня), либо он персистирует (как например, постоянный мочевого катетер).

Как развивается инфекция мочевых путей: взаимодействие между микробом и организмом

Патогенная флора: сосуществование в организме

ИМП часто вызываются микроорганизмами, которые в норме обитают в дистальном отделе уретры и прилежащих областях.

Наиболее часто возникает восходящая инфекция. Признанное различие в частоте ИМП, связанное с полом, относят за счет короткой протяженности женской уретры.

Уропатогенная флора является частью нормальной кишечной флоры.

Эти бактерии заселяют перианальную область, затем у женщин они достигают входа во влагалище, которое является местом обитания некоторых уропатогенных микроорганизмов, особенно, если флора влагалища не интактна. Происходит распространение микроорганизмов в периуретральную область, уретру, мочевого пузыря, что напрямую зависит от сексуальной активности.

Даже в момент опорожнения мочевого пузыря в уретре женщины возникает турбулентный ток, способствующий забросу микроорганизмов в мочевой пузырь. В некоторых исследованиях была продемонстрирована роль нормальной влагалищной флоры в защите от заселения половых путей потенциально патогенной *E. coli*. Сообщалось об инфицировании влагалища *E. coli* в 6–26% [11, 12].

Защитные механизмы влагалищной флоры, направленные против заселения кишечными микроорганизмами, включают продукцию ингибиторов против потенциальных уропатогенов, склеивание микробов, конкуренцию с потенциальными уропатогенами за область адгезии. Различия в количественном отношении *E. coli* во влагалище в зависимости от фазы менструального цикла указывает на роль гормонального фона для заселения влагалища *E. coli*.

Локальная травма, возможная во время полового акта или массажа уретры, способствует инфицированию мочевого тракта. Поэтому при наличии в преддверии влагалища уропатогенов женщина может страдать от рецидивирующей ИМП, в то время как при их отсутствии ИМП редка даже у сексуально активной женщины.

Повторные или длительные назначения антибиотиков могут также привести к уретральной или вагинальной колонизации уропатогенными бактериями и таким образом предрасполагать к ИМП.

Низкий pH (5 и менее) во влагалище защищает от проникновения урогенитальной инфекции: *Lactobacillus*, обычно заселяющие влагалище, создают кислый pH и препятствуют адгезии *E. coli*. Ежедневные инстиляции во влагалище лактобациллы в течение

года у женщин в менопаузе снижают частоту ИМП приблизительно на 80%, но не могут устранить ИМП полностью. Возможно, что использование мыла для мытья генитальной области изменяет среду и соответствующую микрофлору.

Кроме того, при сравнении контрацептивных методов показано, что использование диафрагм, спиралей, спермицидов связано с более частым возникновением ИМП [11, 12].

Полагают, что у женщин с рецидивирующей ИМП гормональные факторы влияют на прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам. Клетки слизистой мочевого тракта имеют рецепторы к эстрогенам [14]. Это свойство изменяется во время менструального цикла и является максимальным во время пика активности эстрогенов.

Назначение эстрогенов меняет качество и количество мукополисахаридов в слое, выстилающем мочевой пузырь и уретру, и увеличивает сократительную способность гладкой мускулатуры нижнего мочевого тракта. Дефицит эстрогенов в постменопаузе увеличивает риск ИМП. Атрофия слизистой, исчезновение молочнокислых бактерий из влагалищной флоры, увеличение влагалищного pH ведет к заселению влагалища энтеробактериями, особенно *E. coli*. В контролируемых исследованиях [15] интравагинальное введение эстриола уменьшало частоту рецидивов ИМП у женщин в менопаузе. Лактобацилла вновь появляется уже через месяц после начала лечения в 61% случаев, что приводит к снижению pH во влагалище с 5,5 до 3,8 ($p < 0,001$).

Таким образом, местное применение эстриола может предупреждать рецидивы ИМП у женщин в менопаузе.

Воспаление в мочевом тракте: взаимодействие паразита и хозяина

Частота и тяжесть ИМП определяется балансом между локальными уроэпителиальными защитными механизмами и патогенностью уропатогенного микроорганизма. Специфические вирулентные факторы позволяют бактериям жить и размножаться в организме хозяина. Вирулентные факторы *E. coli* и *Proteus mirabilis* хорошо известны (табл. 2) и включают: синтез азобактина и энтеробактина (железосвязывающие белки с высоким сродством к железу, необходимому для размножения бактерий, образования гемолизина и экспрессии фимбрий).

Маннозо-чувствительные фимбрии (тип 1 – фимбрии) были обнаружены у патогенных и непатогенных штаммов *E. coli*, в то время как маннозо-резистентные фимбрии (P-фимбрии) выявлялись только на уропатогенных микробах.

P-фимбрии называют пиелонефрит-ассоциированными, так как они могут специфически прикрепляться к рецепторам эпителия урогенитального тракта и затем подниматься вверх из мочевого пузыря к почкам [16, 17]. Аномалии мочевого тракта (пузырно-мочеточниковый рефлюкс) или диагностические процедуры (цистоскопия, цистография, промывание мочевого пузыря) способствуют восхождению патогенных бактерий.

Штаммы *E. coli* имеют P-фимбрии (>90%). Подобных вирулентных факторов нет у *E. coli*, вызывающих ИМП нижнего тракта у девочек и женщин, но они обязательно присутствуют при нижней ИМП у мужчин, у которых

мочевой тракт относительно устойчив к инфекции (более длинная уретра, наличие бактерицидного секрета простаты). Чаще у молодых женщин *S. saprobit.* также может явиться причиной острого цистита или пиелонефрита. В сравнении с *S. aureus* и *S. epid.*, *S. saprophytias* обнаруживает не только наивысшее сродство к уроэпителиальным клеткам, но обладает также дополнительными инвазивными свойствами, следствием чего является проникновение (пенетрация) в соответствующие клетки. Wassal et al. [18] нашли, что в осуществлении бактериального прикрепления возможную роль играет α -микроглобулин. Адгезия *Pseudomonas aeruginosa* В₄ к искусственной поверхности в значительной степени связана с присутствием α_1 -микроглобулина, который может действовать как медиатор бактериальной адгезии.

Специфические факторы в организме хозяина, связанные с ИМП, включают продукцию IgA, препятствующего адгезии, присутствие мукопротеина Там-Хорсфала, ведущего к бактериальной агрегации и вымыванию, бактерицидные свойства сыворотки, а также уродинамические факторы (так называемое бактериальное вымывание) [19–21]. Мукопротеин ТХ имеет специфические рецепторы к некоторым уропатогенам, и связанные им бактерии вымываются с мочой.

P-фимбрии и F-адгезины обнаруживаются у 50–65% *E. coli*, выделенных у пациентов с циститами, в 75–90% – у больных с пиелонефритом и только у 10–15% *E. coli*, выделенных от пациентов без ИМП [22, 23]. У женщин с рецидивирующей ИМП чаще имеется стойкое заселение влагалища *E. coli* [24]. Более того, большая склонность женщин к ИМП обусловлена изменениями адгезивных свойств влагалищных эпителиальных клеток. Возрастное прилипания *E. coli* к влагалищным эпителиальным клеткам продемонстрировано у женщин с рецидивирующей ИМП [25]. Недавними исследованиями подтверждено [26–28], что несекретируемые антигены групп крови также имеют отношение к рецидивированию ИМП.

E. coli и другие грамотрицательные бактерии разделяются в зависимости от наличия соматических антигенов (О-антигенов) в липополисахаридном комплексе клеточной стенки. Идентифицировано приблизительно 150 серотипов, но лишь немногие причастны к уропатогенам. Не установлено корреляции между особенностями серотипов и паренхимальной инвазией. Другие маркеры антигенов, включая К-антигены капсулярного происхождения, расположены более поверхностно, чем О-антигены.

Корреляция между К-антигеном и инвазией почечной паренхимы выявлена у беременных с бактериурией. *E. coli* с К-антигеном относительно устойчивы к фагоцитозу и разрушению комплементом.

При ИМП в мочу и систему циркуляции цитокины высвобождаются.

У значительной части женщин с бактериурией увеличена экскреция интерлейкина-6 (IL-6) с мочой, но сывороточный уровень IL-6 повышен только у женщин с пиелонефритом [29]. У пожилых мужчин и женщин с бактериурией также увеличена экскреция с мочой IL-1 α и IL-6 [30].

Напротив, у беременных с острым пиелонефритом концентрация IL-6 в моче и сыворотке снижена [31].

Снижением образования цитокинов и иммуноглобулинов во время беременности можно объяснить, почему беременные женщины более склонны к возникновению ИМП.

IL-6 синтезируется эпителиальными клетками мочевого пузыря и почек и периферическими мононуклеарами после контакта с прилипшей *E. coli* [32, 33]. Можно предположить, что выявление мочевого IL-6 способствует разграничению асимптоматической бактериурии и загрязнения [29], однако уровень мочевого IL-6 не коррелирует с пиурией. Вместе с тем имеется корреляция между IL-8 в моче и пиурией [32, 34]. Появление полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в моче, как оказывается, связано с локальной продукцией IL-8 уроэпителиальными клетками и ПЯЛ. Через 4 часа после интравезикальной инстилляцией липополисахарида нейтрофилы инфильтрируют стенку мочевого пузыря, в котором выявляется m RNA индуцируемой синтазы оксида азота, IL-6 и IL-10 (в почке эти цитокины не определяются) [35]. Подобным образом локализованный воспалительный ответ подчеркивает важность липополисахарида как медиатора ответа организма при ИМП. Эти данные указывают на возможность использования определения экскреции с мочой нитрата и циклического 3' 5' гуанозин монофосфата как маркеров индукции синтазы оксида азота при ИМП. В моче пациентов с асимптоматической бактериурией или симптоматической ИМП выявляется IL-1 α , но не IL-1 β , TNF α и TNF β [30, 34].

Механизмы, ведущие к хронической ИМП, до настоящего времени не установлены. Уроэпителиальные клетки и красные клетки крови несут специфические рецепторные компоненты (гликофинголипиды) для P-фимбрий. Экспрессия детерминирована аллелями P-системой групп крови. Наличие P₁-антигенов связано с риском ИМП и чаще обнаруживается у пациентов с симптоматической инфекцией или рубцеванием почки. Склерозированию почки способствует препятствующее фагоцитозу высвобождение супероксидов кислородных радикалов или протеиназ уропатогенными микроорганизмами.

Литература

1. Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1989; 111: 906–917.
2. Schmaldienst S, Horl WH. Bacterial infections after renal transplantation. Nephron 1997; 75: 140–153.
3. Kunin CM, White LV, Tong HH. A reassessment of the importance of «low-count» bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. Ann Intern Med 1993; 119: 454–460.
4. Arav-Boger B, Leibovici L, Danon YL. Urinary tract infections with low and high colony counts in young women. Spontaneous remission and single-dose vs multiple-day treatment. Arch Intern Med 1994; 154: 300–304.
5. Chaudhry A, Stone WJ, Breyer JA. Occurrence of pyuria and bacteriuria in asymptomatic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1993; 21: 180–183.
6. Walter F.G., Gibly RL., Knopp RK., Roe DJ. Squamous cells as predictors of bacterial contamination in urine samples. Ann Emerg Med 1998; 31: 455–458.
7. Clague JE, Iloran MA. Urine culture in the elderly: scientifically doubtful and practically useless? Lancet 1994; 344: 1035–1036.
8. Kumin CM. Urinary tract infections in females (State-of-the-art). Clin Infect Dis 1994; 18: 1–10.
9. Fommei E, Volterrani D. Renal nuclear medicine. Semin Nucl Med 1995; 25: 183–194.
10. Rodriguez-Cuartero A, Lopez-Fernandez A, Perez-Blanco F. Urinary N-acetyl-beta-N-glucosaminidase in patients with urinary tract

infection. *Eur Urol* 1998; 33: 348–350.

11. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998; 178: 446–350.

12. Chow AW, Percival-Smith R, Bartlett KH, Goldring AM, Morrison BJ. Vaginal colonization with *Escherichia coli* in healthy women. Determination of relative risks by quantitative culture and multivariate statistical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 120–126.

13. Reid G, Bruce AW. Low vaginal pH and urinary-tract infection. *Lancet* 1995; 346: 1704.

14. Sobel JD, Kaye D. Enhancement of *Escherichia coli* adherence to epithelial cells derived from estrogen-stimulated rats. *Infect Immun* 1986; 53: 53–56.

15. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753–756.

16. Mobley HL, Island MD, Massad G. Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Kidney Int* 1994; [Suppl.] 46: S1 29–136.

17. Funfstuck R, Smith JW, Tschape H, Stein G. Pathogenetic aspects of uncomplicated urinary tract infection: recent advances. *Clin Nephrol* 1997; 47: 13–18.

18. Wassail MA, Santin M, Peluso G, Denyer SP. Possible role of alpha-1-microglobulin in mediating bacterial attachment to model surfaces. *J Biomed Mater Res* 1998; 40: 365–370.

19. Pawelzik M, Heesemann J, Hacker J, Opferkuich W. Cloning and characterization of a new type of fimbria (S/FIC-related fimbria) expressed by an *Escherichia coli* 075:K1:H7 blood culture isolate. *Infect Immun* 1988; 56: 2918–2924.

20. Parkkinen J, Virkola R, Korhonen TK. Identification of factors in human urine that inhibit the binding of *Escherichia coli* adhesins. *Infect Immun* 1988; 56: 2623–2630.

21. Virkola R, Westerlund B, Holtbofer H, Parkkinen J, Kekomaki M, Korhonen TK. Binding characteristics of *Escherichia coli* adhesins in human urinary bladder. *Infect Immun* 1988; 56: 2615–2622.

22. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 80–128.

23. Stapleton A, Moseley S, Stamm WE. Urovirulence determinants in *Escherichia coli* isolates causing first-episode and recurrent cystitis in women. *J Infect Dis* 1991; 163: 773–779.

24. Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with Enterobacteriaceae in recurrent urinary tract infection. *J Urol* 1975;

113: 214–217.

25. Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1981; 304: 1062–1066.

26. Scheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair WR. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med* 1989; 320: 773–777.

27. Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 274–278.

28. Stapleton A, Hooton TM, Fennell C, Roberts PL, Stamm WE. Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 1995; 171: 717–720.

29. Hedges S, Stenquist K, Lidin-Janson G, Martinell J, Sandberg T, Svanborg C. Comparison of urine and serum concentrations of interleukin-6 in women with acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 1992; 166: 653–656.

30. Nicolle LE, Brunka J, Orr P, Wilkins J, Harding GKM. Urinary immunoreactive interleukin-1-alpha and interleukin-6 in bacteri-uric institutionalized elderly subjects. *J Urol* 1993; 149: 1049–1053.

31. Petersson C, Hedges S, Stenquist K, Sandberg T, Connell H, Svanborg C. Suppressed antibody and interleukin-6 responses to acute pyelonephritis in pregnancy. *Kidney Int* 1994; 45: 571–577.

32. Agace W, Hedges S, Andersson U, Andersson J, Ceska M, Svanborg C. Selective cytokine production by epithelial cells following exposure to *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1993; 61: 602–609.

33. Kreft B, Bobnet S, Carstensen O, Hacker J, Marre R. Differential expression of interleukin-6, intracellular adhesion molecule 1, and major histocompatibility complex class II molecules in renal carcinoma cells stimulated with s fimbriae or uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1993; 61: 3060–3063.

34. Ko YC, Mukaida N, Ishiyama S et al. Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections. *Infect Immun* 1993; 61: 1307–1314.

35. Olsson LE, Wheeler MA, Sessa WC, Weiss RM. Bladder instillation and intraperitoneal injection of *Escherichia coli* lipopoly-saccharide up-regulate cytokines and iNOS in rat urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 1203–1208.

Уроки, извлеченные из наблюдений больных васкулитами

Ж. Монтолиу, М.Л. Амоедо, М.Л. Панадес, Ж. Рамос
Служба нефрологии и патологии,

Университетская клиника Arnau de Vilanova

и отделение медицины Лейдского, Университета Лейда, Каталония, Испания

Lessons to be learned from patients with vasculitis

J. Montoliu, M.L. Amoedo, M.L. Panades and J. Ramos

Введение

Классификация васкулитов традиционно является предметом дискуссии. Тем не менее ряд предложенных классификаций получил широкое распространение [1], и недавно на конференции в Chapel Hill [2] был достигнут консенсус. Принятая там классификация в общем рассматривается как вполне приемлемая с кли-

нической и гистологической точек зрения. Однако исключения из правила все еще остаются, и иногда васкулиты имеют атипичные или частично совпадающие (пересекающиеся) проявления. В настоящем сообщении мы описываем три таких случая. Этим мы хотим напомнить клиницистам-нефрологам о широком диапазоне клинических проявлений васкулитов.

История болезни 1

* Публикуется по согласованию с автором и с разрешения Oxford University Press

** Перевод Н.А. Томилиной