

Роль ципрофлоксацина в современном лечении инфекций мочевых путей

М.Н. Селюк¹, Н.Н. Козачок¹, Н.Н. Маркевич², В.В. Бесага², И.Н. Левкин², О.В. Селюк¹

¹Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

²Военно-медицинский клинический центр профессиональной патологии ВС Украины, г. Ирпень

В обзоре представлены современные европейские подходы к диагностике и лечению инфекций мочевых путей. Читатель ознакомится с современными классификациями инфекций мочевых путей, которые составили ведущие европейские ученые. В статье представлена характеристика и особенности течения заболевания у разных категорий пациентов. Основное внимание врачей фокусируется на рациональном лечении инфекций мочевых путей в зависимости от степени тяжести и наличия сопутствующей патологии.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, возбудители, факторы риска, течение, классификация, лечение, ципрофлоксацин.

Инфекции мочевых путей (ИМП) относятся к числу наиболее распространенных инфекций в амбулаторной практике, занимая второе место в структуре всей инфекционной заболеваемости, и уступают лишь респираторным инфекциям. Проблема усугубляется еще и тем, что ИМП нередко приобретают хроническое течение с частыми рецидивами. Это приводит к необратимым изменениям мочевыводящих путей (МВП) с нарушением их функции. ИМП подразделяют на инфекции нижних и верхних отделов МВП. К инфекциям нижних отделов МВП относят цистит, уретрит и простатит, а в структуру ИМП верхних отделов входят пиелонефрит, абсцесс и карбункул почки. Инфекции МВП классифицируют согласно преобладающим классическим симптомам и на основании анатомического уровня поражения, сте-

пени тяжести инфекции, сопутствующих факторов риска и лабораторных данных исследования мочи [1, 2, 8]. По характеру течения выделяют острый и рецидивирующий циститы, острый и хронический пиелонефриты и эти же нозологические формы дополняют характеристикой – осложненные и неосложненные:

- неосложненные ИМП (цистит);
- неосложненный пиелонефрит;
- осложненные ИМП с или без пиелонефрита;
- инфекции мужских половых органов (простатит).

Осложненные инфекции возникают, как правило, на фоне других заболеваний, например мочекаменной болезни, поликистоза почек, доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), у больных с сопутствующими сахарным диабетом, подагрой или другими метаболическими нарушениями. Также ИМП могут развиваться после инвазивных методов исследования (катетеризации мочевого пузыря). Неосложненные ИМП развиваются у пациентов без структурных изменений в почках и мочевыводящих путях. Более чем в 95% случаев неосложненные ИМП вызывают грамотрицательные микроорганизмы из семейства Enterobacteriaceae, причем основным возбудителем является *Escherichia coli*. Значительно реже при неосложненной ИМП выделяют *Staphylococcus saprophyticus* (3–5%), *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* и др. Удельный вес грамотрицательной флоры при осложненной ИМП снижается до 60%, а частота встречаемости *E. coli* уменьшается до 30%. У этих

Таблица 1

Диагностические критерии ИМП у взрослых

Категория	Диагностические критерии и клинические проявления	Лабораторные параметры
1. Острые неосложненные ИМП у женщин; острый неосложненный цистит у женщин	Дизурия, императивные позывы, частое мочеиспускание, боль в надлобковой области. Не было перечисленных выше мочевых симптомов в течение 4 нед до этого эпизода	>10 лейкоцитов/мкл; ≥10 ³ КОЕ/мл
2. Острый неосложненный пиелонефрит	Лихорадка, озноб, боль в поясничной области; другие диагнозы исключены; в анамнезе нет клинических признаков урологических нарушений (по данным УЗИ, рентгенографии)	≥10 лейкоцитов/мкл; ≥10 ⁴ КОЕ/мл
3. Осложненные ИМП	Любая комбинация симптомов 1-й и 2-й категорий; наличие 1 и более факторов осложненных ИМП (см. текст)	≥10 лейкоцитов/мкл; ≥10 ⁵ КОЕ/мл у женщин; 10 ⁴ КОЕ/мл у мужчин или в моче, взятой катетером, у женщин
4. Бессимптомная бактериурия	Симптомы со стороны МП отсутствуют	≥10 лейкоцитов/мкл; ≥10 ⁵ КОЕ/мл в двух последовательных образцах мочи, взятых с интервалом более 24 ч
5. Рецидивирующие ИМП (антибиотикопрофилактика)	Как минимум 3 эпизода подтвержденной микробиологически неосложненной инфекции за последние 12 мес (только у женщин); отсутствие структурных/функциональных нарушений	≤10 ³ КОЕ/мл

больных основными возбудителями являются *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, грибы (преимущественно *Candida albicans*) [8].

Возбудители попадают в мочевыводящие пути гематогенным или лимфогенным путем, но чаще всего восходящим путем – из уретры. Этому способствует наличие пузырно-мочеточникового и лоханочно-почечного рефлюкса. Если на первом году жизни ИМП чаще диагностируют у мальчиков, то во взрослой популяции женщины в 30–50 раз чаще, чем мужчины, страдают от ИМП. А в течение года ИМП рецидивирует у каждой четвертой пациентки. Это объясняется особенностью строения наружных половых органов и уретры у женщин. Близость наружного отверстия мочеиспускательного канала к анальному отверстию и влагалищу объясняет практически 100% микробное обсеменение дистальных отделов уретры, а малая длина и относительно большой диаметр допускают проникновение инфекции в мочевой пузырь. В пожилом и старческом возрасте частота ИМП у женщин и мужчин сравнивается, это обусловлено тем, что ДГПЖ, развивающаяся практически в 100%, нарушает уродинамику [3, 8].

Таким образом, к факторам риска (ФР) развития ИМП относят:

1. Нарушения уродинамики вследствие:
 - ◆ аномалий мочевого выделительной системы;
 - ◆ пузырно-мочеточниково-почечных рефлюксов;
 - ◆ обструкции мочевых путей, нефролитиаза;
 - ◆ нефроптоза, аденомы простаты;
 - ◆ приема гормональных контрацептивов (дистония мочеточника).
2. Нарушения обмена:
 - ◆ сахарный диабет;
 - ◆ подагра;
 - ◆ анальгетическая нефропатия;
 - ◆ гиперкортицизм.

Таблица 2
Симптомы ИМП в зависимости от уровня поражения

Уровень поражения МВП	Признаки и симптомы
Почки (острый пиелонефрит)	Боль в верхней части спины и боковых поверхностях брюшной области. Высокая лихорадка. Лихорадка и озноб. Тошнота. Рвота
Мочевой пузырь (цистит)	Тазовое давление Дискомфорт в нижней части живота Частое болезненное мочеиспускание Кровь в моче
Мочеиспускательный канал (уретрит)	Жжение при мочеиспускании

3. Иммуносупрессию:
 - ◆ первичную;
 - ◆ вторичную.
4. Хронический алкоголизм.
5. Возраст.
6. Беременность.
7. Атонию кишечника.
8. Бессимптомную бактериурию.

Диагноз ИМП устанавливают на основании жалоб, симптомов и результатов, как минимум, анализа мочи. По показаниям производят бактериологическое исследование мочи. Это касается в первую очередь небеременных женщин с рецидивирующим циститом. Этим пациенткам следует проводить бактериологический посев мочи на флору с определением чувствительности к антибиотикам. Также

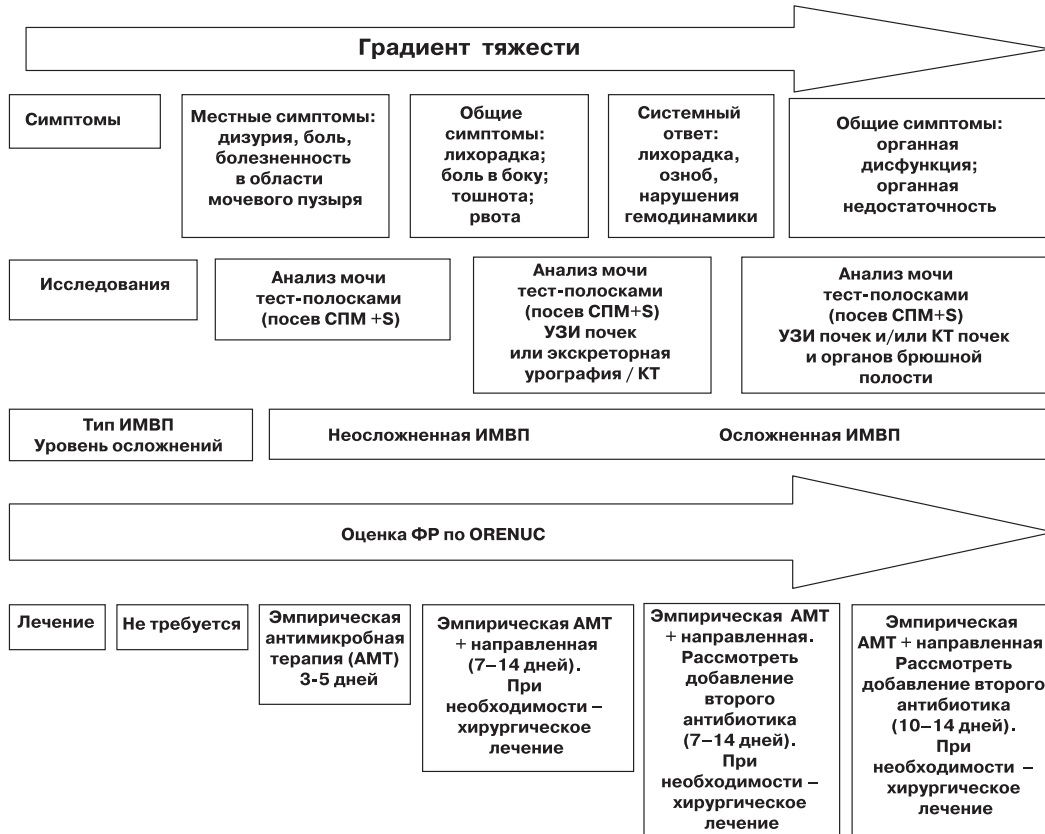


Рис. 1. Определение степени тяжести течения ИМП

ФР, определяющие течение ИМП

Тип	Категория ФР	Пример ФР
О	Не известно	Здоровая женщина в пременопаузальный период
Р	ФР рецидивирующей ИМВП, но без риска тяжелого исхода	Половое поведение и использование контрацептивов. Дефицит гормонов у женщин в постменопаузальный период. Контролируемый сахарный диабет
Е	ФР вне МПС, но с риском более тяжелого исхода	Беременность. Мужской пол. Плохо контролируемый СД. Выраженная иммуносупрессия. Болезни соединительной ткани. Недоношенные дети. Новорожденные
Н	Нефропатии с риском более тяжелого исхода	Клинические признаки ПН. Поликистозная нефропатия
У	Урологические ФР, с риском более тяжелого исхода, который можно устранить во время лечения	Обструкция мочеточника. Кратковременно установленный катетер. Бессимптомная бактериурия. Контролируемая нейрогенная дисфункция МП. Урологическая операция
С	Постоянный катетер и не разрешившиеся урологические ФР, с риском более тяжелого исхода	Длительная уретральная катетеризация. Неразрешенная обструкция МВП. Плохо контролируемый нейрогенный мочевой пузырь

бактериальный посев мочи необходимо производить для верификации диагноза и степени выраженности процесса, если доминируют неспецифичные клинические симптомы ИМП, такие, как озноб и полиурия. Для проведения бактериологического исследования забирают среднюю порцию мочи (СПМ) во время обычного мочеиспускания. Специфичность теста примерно 80%. В особых случаях возможно получение мочи путем катетеризации мочевого пузыря или надлобковой пункции.

Согласно последним рекомендациям, клинически значимыми показателями бактериурии у взрослых считается:

- $\geq 10^3$ колониеобразующих единиц (КОЕ) уропатогена/мл в СПМ при остром неосложненном цистите у женщин (обнаружение более 10 лейкоцитов в 1 мкл мочи свидетельствует о воспалении, а наличие уропатогенов в концентрации более 10^3 КОЕ в 1 мл считается клинически значимой бактериурией при цистите);
- $\geq 10^4$ КОЕ уропатогена/мл в СПМ при остром неослож-

ненным пиелонефрите у женщин;

- $\geq 10^5$ КОЕ уропатогена/мл в СПМ у женщин или $\geq 10^4$ КОЕ уропатогена/мл в СПМ у мужчин или в моче у женщин, полученной с помощью катетера при осложненной ИМП.

С учетом данных бактериурии и учитывая данные клинических проявлений, выделяют осложненные и неосложненные формы ИМП (табл. 1) [1, 8].

Каждый тип ИМП имеет более специфичные признаки и симптомы, в зависимости от уровня поражения МВП (табл. 2) [8].

При необходимости пациентам с ИМП дополнительно проводят инструментальную диагностику: УЗИ мочевого пузыря, цистоскопию, компьютерную томографию, обзорную Rg-грамму МВП, цистограмму, магниторезонансную томографию.

Согласно последним рекомендациям европейской ассоциации урологов ИМП рассматривают с учетом уровня поражения и степени тяжести течения, определяемых на осно-

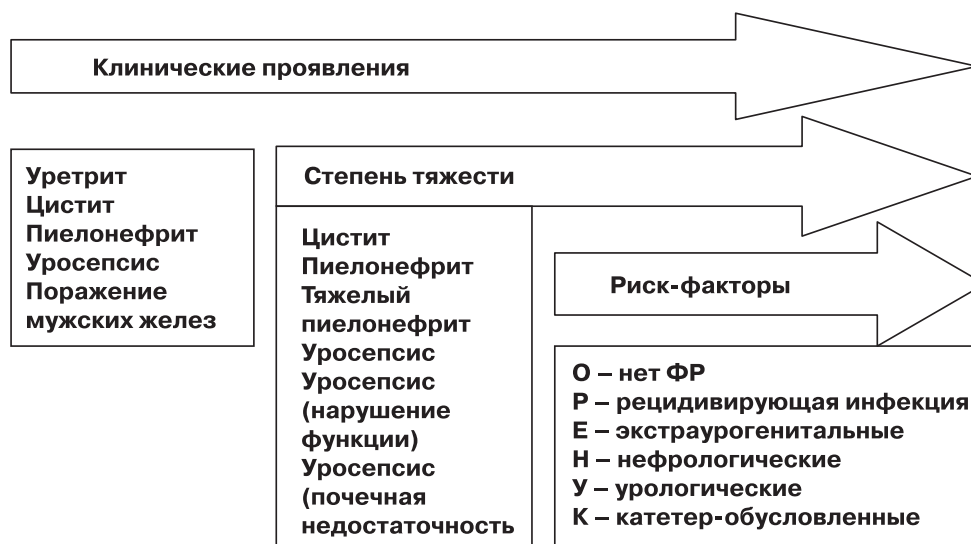


Рис. 2. Клинические проявления ИМП в зависимости от уровня поражения, степени тяжести и наличия риск-факторов

Дифференциальный подход к лечению ИМП [1, 2, 8]

Нозология	Доза ципрофлоксацина	Курс терапии ципрофлоксацином
Острый неосложненный цистит у женщин без сопутствующей патологии в пременопаузе	250 мг × 2 раза в сутки	3 дня
Острый неосложненный пиелонефрит у женщин без сопутствующей патологии в пременопаузе	500-750 мг × 2 раза в день	7-10 дней
Пиелонефрит у женщин (тяжелое течение)	400 мг × 2 раза в сутки	1-2 нед

вании анатомического уровня поражения, степени тяжести инфекции, сопутствующих факторов риска (рис. 1; табл. 3) [1, 8].

В 2013 году Европейская ассоциация урологов обобщила клинику ИМП в зависимости от уровня поражения, степени тяжести и наличия риск-факторов (рис. 2) [8].

Основная задача лечения ИМП заключается в ликвидации возбудителя и подавлении инфекционного воспаления.

Лечение всех форм ИВП требует антимикробной терапии (АМТ). Выбор препарата зависит от множества факторов. Необходимо учитывать особенности течения заболевания, чувствительность штаммов урокультуры, способность антимикробного препарата создавать терапевтические концентрации в моче, синергизм и антагонизм разных антибиотиков и нефротоксичность данного лекарственного средства.

Лечение часто начинают с внутривенного или внутримышечного введения антибиотика, с переходом на пероральный прием через 24–36 ч после нормализации температуры тела.

К препаратам первого ряда относятся [8]:

- «Защищенные пенициллины».
- Цефалоспорины II–III поколения.
- Фторхинолоны II–IV поколения.
- Триметоприм/сульфаметаксозол или триметоприм/сульфаметрол.

Наибольшей проблемой в лечении ИМП, равно как и в других случаях применения антимикробных препаратов, является антибиотикорезистентность.

Развитие резистентности связано с:

- изменением структуры ферментов-мишеней: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV,
- нарушением транспортных систем – изменение проникновения в клетку (уменьшение проникновения через пориновые каналы),
- активным выведением из клетки,
- повышением экспрессии транспортных белков.

В последние годы отмечают высокую частоту устойчивости внебольничных штаммов *E. coli* к ампициллину (неосложненные инфекции – 37%, осложненные – 46%) и ко-тримоксазолу (неосложненные инфекции – 21%, осложненные – 30%), поэтому приведенные препараты не рекомендуются использовать в качестве препаратов выбора для лечения ИМП [6, 8].

Но фторхинолоны по-прежнему остаются активными к большинству возбудителей ИМП. Поэтому фторхинолоны и рекомендуют препаратами первой линии в лечении ИМП во многих международных руководствах [1, 2, 7, 8].

Фторхинолоны оказывают бактерицидное действие, нарушая биосинтез ДНК, ингибируя жизненно важный фермент микробной клетки – ДНК-гиразу. Благодаря этому они имеют широкий спектр антимикробной активности, включающий грамотрицательные аэробные бактерии группы энтеробактерий, ряд неферментирующих бактерий, стафилококков и другие микроорганизмы. Наиболее высокую активность *in vitro* в отношении грамотрицательных микро-

организмов проявляет ципрофлоксацин. Ципрофлоксацин отличается от других препаратов группы фторхинолонов наличием клинически значимой активности в отношении *P. aeruginosa*, которая сопоставима с таковой цефтазидима и меропенема.

Также ципрофлоксацин оказывает противомикробное действие с наиболее высокой активностью в отношении и других аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*. Он активен в отношении многих штаммов *Staphylococcus* spp. (продуцирующих и непродуцирующих пенициллиназу), некоторых штаммов *Enterococcus* spp., а также *Campylobacter* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamidia* spp., *Mycobacterium* spp. [4].

Бактериологическая эффективность ципрофлоксацина превышает 84%, а клиническая – 90% [7].

Резистентность бактерий к ципрофлоксацину развивается медленно. В эпидемиологических исследованиях уровень резистентности *E. coli* к ципрофлоксацину составил при неосложненных ИМП 4,3%, при осложненных – 11,7% [6].

Фармакокинетические свойства ципрофлоксацина обеспечивают его высокую эффективность при применении внутрь, что особенно важно для амбулаторных больных. Назначая ципрофлоксацин, необходимо помнить, что частота эрадикации возбудителя при увеличении продолжительности терапии фторхинолонами с 3 до 7 дней повышается лишь на 1–2,5% [5].

Наличие у ципрофлоксацина лекарственных форм для перорального и парентерального введения позволяет при необходимости проводить ступенчатую терапию и снижать, таким образом, стоимость лечения.

Длительность терапии ИМП зависит от формы заболевания, анатомического уровня поражения и особенностей клинического состояния пациента.

Адекватная и своевременно начатая антимикробная терапия – это залог успеха лечения ИМП.

Учитывая большой клинический опыт применения ципрофлоксацина, его высокую эффективность и хорошую переносимость, именно этот препарат широко рекомендован при многих клинических ситуациях в лечении ИМП – в частности, согласно современным Рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, 2012/2013). При этом следует учитывать, что используют ципрофлоксацин при различных состояниях дифференцировано с применением разных доз (табл. 4).

Благодаря своей хорошей переносимости ципрофлоксацин успешно используют для профилактики рецидивов ИМП. Так, при использовании дозы 125 мг 1 раз в сутки в течение года не ожидается возникновения рецидивов заболевания [8].

Таким образом, на сегодняшний день ципрофлоксацин как один из лучших представителей фторхинолонов по праву занимает позиции в клинических рекомендациях по лечению ИМП.

Роль ципрофлоксацину у сучасному лікуванні інфекцій сечових шляхів

М.М. Селюк, М.М. Козачок, Н.М. Маркевич, В.В. Бесага, І.М. Левкін, О.В. Селюк

Role of ciprofloxacin in the modern treatment of urinary tract infections

M.N. Selyuk, N.N. Kozachok, N.N. Markevich, V.V. Besaga, I.N. Levkin, O.V. Selyuk

В огляді висвітлені сучасні європейські підходи до діагностики та лікування інфекцій сечових шляхів. Читач ознайомиться із сучасними класифікаціями інфекцій сечових шляхів, які були складені провідними європейськими ученими. У статті представлена характеристика і особливості перебігу захворювання у різних категорій пацієнтів. Основна увага лікарів фокусується на раціональному лікуванні інфекцій сечових шляхів залежно від ступеня тяжкості та наявності супутньої патології.

Ключові слова: інфекції сечових шляхів, збудники, фактори ризику, перебіг, класифікація, лікування, ципрофлоксацин.

This review summarizes current European approaches to diagnosis and treatment of urinary tract infections. The reader familiar with modern classifications of urinary tract infections, which accounted for the leading European scientists. The paper presents the characteristics and features of the disease in different groups of patients. The main attention is focused on the rational medical treatment of urinary tract infections, depending on the severity and the presence of concomitant diseases.

Key words: urinary tract infections, pathogens, risk factors for, classification, treatment, ciprofloxacin.

Сведения об авторах

Селюк Марьяна Николаевна – Украинская военно-медицинская академия, 04050, г. Киев, ул. Мельникова, 24. E-mail: mkurgan59@narod.ru

Козачок Николай Николаевич – Украинская военно-медицинская академия, 04050, г. Киев, ул. Мельникова, 24.

Маркевич Наталья Николаевна – Военно-медицинский клинический центр профессиональной патологии ВС Украины, 08200, г. Ирпень, ул. 11 линия, №1

Бесага Василий Васильевич – Военно-медицинский клинический центр профессиональной патологии ВС Украины, 08200, г. Ирпень, ул. 11 линия, №1

Левкин Игорь Николаевич – Военно-медицинский клинический центр профессиональной патологии ВС Украины, 08200, г. Ирпень, ул. 11 линия, №1

Селюк Ольга Викторовна – Украинская военно-медицинская академия, 04050, г. Киев, ул. Мельникова, 24.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Гострий неускладнений цистит у жінок. Наказ МОЗ України від 23 листопада 2011р. № 816.
2. Протокол надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит. Додаток до наказу МОЗ №593 від 02.12.2004. Медстандарт.net
3. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н., Малкоч А.В. Инфекция мочевых путей

- и ее лечение в возрастном аспекте/ Лечащий врач. www.lvgrach.ru /2012/08/15435494/ Ципрофлоксацин.
4. Компендиум 2014// comrendium.com.ua
 5. Рафальский В.В. Обоснование выбора антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей. [http://www.dissercat.com/content/obosnovanie-vybora-](http://www.dissercat.com/content/obosnovanie-vybora-antimikrobnkh-preparatov-pri-ambulatornykh-infektsiyakh-mochevyvodyashchkh-putey)

- [antimikrobnkh-preparatov-pri-ambulatornykh-infektsiyakh-mochevyvodyashchkh-putey](http://www.dissercat.com/content/obosnovanie-vybora-antimikrobnkh-preparatov-pri-ambulatornykh-infektsiyakh-mochevyvodyashchkh-putey)
6. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II // Урология. – 2004. – № 2. – С. 13–17.

7. Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs* 2004;64:1359–73.]
8. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Mek, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt: European Association of Urology, 2013.

Статья поступила в редакцию 23.09.2014