

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АСИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ

УДК 616.637-071

АСИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА
ASYMPTOMATIC BACTERIURIA, PREVALENCE, RISK FACTORS

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается проблема асимптомной бактериурии (АБ) в терапевтической практике. Особое внимание уделяется АБ у пожилых людей, страдающих ХСН. Приводятся данные литературы о возможном влиянии некоторых иммунологических изменений на течение ХСН у больных с АБ. Рассматриваются вопросы о назначении антибактериальной терапии АБ у больных ХСН.

SUMMARY

This paper addresses the problem of asymptomatic bacteriuria (AB) in therapeutic practice. Particular attention is paid to AB in elderly patients with CHF. There are evidences of possible influence of some immunologic changes on CHF course in patients with AB. Antibacterial therapy of AB in patients with CHF is discussed.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний и широко встречается как в амбулаторной, так и в стационарной практике, занимая 2-е место в структуре общей инфекционной заболеваемости. При этом риск развития ИМВП зависит от возраста, пола пациента, наличия сопутствующих заболеваний [1].

Встречаемость ИМВП имеет 3 возрастных пика, сопряженных с полом. Первый и второй пики приходятся на раннее детство девочек и активный репродуктивный возраст женщин, что связано с анатомо-физиологическими особенностями. Третий пик встречаемости ИМВП приходится на пожилой и старческий возраст и характеризуется прогрессирующим учащением ИМВП у мужчин. При этом, начиная с 60-летнего возраста, соотношение болеющих мужчин и женщин постепенно выравнивается, а к 80-летнему возрасту среди заболевших начинают преобладать мужчины [2]. Развитию инфекций у мужчин способствует обструкция мочевых путей, чаще всего обусловленная доброкачественной гиперплазией предстательной железы. У женщин пожилого возраста риск ИМВП также увеличивается в результате ряда изменений, связанных с дефицитом эстрогенов в климактерический период. По данным некоторых исследований, частота бессимптомной бактериурии у пожилых мужчин и женщин достигает 40–50%.

У лиц пожилого возраста высокая частота заболеваемости и смертности от ИМВП связана с частыми госпитализациями, поздней диагностикой инфекционного заболевания в связи со стертой клинической картиной, в большинстве случаев протекающего бессимптомно и, как следствие, с несвоевременным началом адекватной терапии [3]. Именно в этой возрастной группе существенную роль начинает играть асимптомная бактериурия (АБ) – одна из форм ИМВП, которой в настоящее время уделяется все больше внимания не только узкими специалистами, но и врачами общей практики, а также кардиологами.

В нашей стране в настоящее время не разработаны национальные рекомендации по диагностике и лечению АБ. Проблеме АБ в большей мере уделяется внимание в гинекологии [1, 4, 5].

По определению Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA), АБ –

это изолированная бактериурия в образце мочи, полученном в условиях, исключающих контаминацию, при отсутствии симптомов мочевой инфекции [5].

Распространенность АБ, как и ИМВП, имеет половые и возрастные особенности. У здоровых лиц женского пола она нарастает с возрастом: примерно от 1% у школьниц до 20% и более у женщин старше 80 лет. Среди беременных и небеременных женщин нет достоверного различия в распространенности АБ (2–7%). Распространенность АБ у мужчин существенно увеличивается в возрасте старше 60 лет, когда возникает обструктивная уропатия. В этом возрасте она составляет 6–15%. Сахарный диабет сопровождается АБ у 8–14% женщин и не вызывает увеличения частоты АБ у мужчин. Больные, имеющие нарушения функции мочевого пузыря или постоянные мочевые устройства, имеют высокую встречаемость АБ вне зависимости от пола, достигая 100% случаев [1].

Асимптомная бактериурия – это микробиологический диагноз, который основывается на бактериологическом исследовании образца мочи, собранном в условиях, исключающих контаминацию.

Диагноз АБ устанавливается:

- у женщин при обнаружении одного и того же штамма бактерий в количестве ≥ 105 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц) в двух последовательных анализах мочи;
- у мужчин при обнаружении одного штамма бактерий в количестве ≥ 105 КОЕ/мл в одном анализе мочи;
- у лиц обоего пола при получении образца мочи катетером и обнаружении одной разновидности бактерий в количестве ≥ 102 КОЕ/мл.

Исследования последних лет показали, что у женщин достоверность двух последовательных анализов свидетельствуют о наличии АБ в 95% случаев. У мужчин достаточно одного положительного анализа (98%). Важно отметить – срок выполнения второго анализа не регламентирован.

Основными ФР развития АБ являются такие сопутствующие заболевания, как СД, мочекаменная болезнь, неврологические заболевания, ХСН.

В США ИМВП изучалась среди пожилых людей, проживающих в пансионатах-интернатах [6]. Инфекция мочевыводящих путей оказалась самым частым инфекционным заболеванием у этой группы пациентов, смертность от которой у пожилых

в 5–10 раз выше, чем у молодых. В 15–50% случаев инфекция протекала бессимптомно, что связано с угнетением иммунного статуса в старших возрастных группах [7]. Асимптомная бактериурия встречалась в 15–30% случаев среди мужчин и в 25–50% случаев – среди женщин. Самым распространенным возбудителем АБ у женщин была *Escherichia coli*; у мужчин *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis* встречались с одинаковой частотой. Микроорганизмы, выявленные у резидентов интернатов, отличались большей, чем у нерезидентов, резистентностью к антибиотикам, что связано как с частым применением антибактериальной терапии у этих пациентов, так и с изначально резистентным спектром возбудителей, циркулирующих в данных учреждениях.

По данным IDSA, наиболее типичным микроорганизмом, выделяемым у женщин с АБ, также является *Escherichia coli*. Часто встречаемыми являются и другие энтеробактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*), стрептококк группы В и *Gardnerella vaginalis*. Лица с постоянными мочевыми устройствами имеют полимикробную бактериурию, часто включающую *Pseudomonas aeruginosa*, *P. mirabilis*, *Providencia stuartii* и *Morganella morganii* [4].

Группа исследователей из Израиля изучила АБ у пожилых. Асимптомная бактериурия была выявлена в 17–50% случаев у женщин и в 16–34% случаев у мужчин. Больные с постоянным катетером в исследование не включались. Антибактериальная терапия больным не проводилась. В исследовании приняло участие 42 человека (31 женщина и 11 мужчин) в возрасте 84 ± 7 лет. Частота встречаемости сопутствующей патологии была следующей: в 48% случаев – ИБС, в 36% – АГ, в 26% – остеопороз, в 24% – СД, в 19% – неврологические заболевания, в 17% – перелом шейки бедра и в 17% – онкологические заболевания.

Изучался тип микроорганизма, его чувствительность к антибактериальным препаратам, антигенная характеристика на протяжении одного года. Асимптомная бактериурия была выявлена у 19% женщин в трех и более посевах из 6; у 26% женщин в 2 посевах; у 29% женщин и 27% мужчин в 1 анализе мочи из 6. У 26% женщин и 73% мужчин бактериурия не была выявлена. По результатам исследования, наиболее часто выявляемым возбудителем стала *Escherichia coli* – 49%, β гемолитический стрептококк – 13%, *Pseudomonas aeruginosa* – 9%, *Staphylococcus aureus* – 6%, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и другие возбудители по 2%. При изучении связи между бактериурией и вышеуказанными заболеваниями было выявлено, что остеопороз и ИБС ассоциировались с АБ ($p=0,007$, $p=0,02$ соответственно). Другие заболевания не повлияли на частоту бактериурии. Несмотря на проживание пациентов в домах престарелых, не было выявлено высокой резистентности *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам, а эпизоды АБ носили временный характер [8].

Необходимо отметить, что при обследовании больных в стационаре высока частота выявляемости пиурии. При этом под пиурией понимается более 4 полиморфноядерных лейкоцитов в моче, свидетельствующее об иммуновоспалительном ответе мочеполового тракта. Пиурия свидетельствует о воспалении мочеполового тракта и обычно сопровождается АБ. Пиурия при АБ отмечается у 32% молодых женщин, 30–70% беременных, 70% женщин с СД, 90% пожилых, госпитализированных по различным причинам, 90% больных, получающих заместительную терапию (гемодиализ), 30–75% больных с краткосрочными катетерами, 50–100% больных с долго-

срочными катетерами. Однако пиурия также сопровождается и заболеванием мочеполового тракта с отрицательными результатами бактериального исследования мочи: туберкулез почек, болезни, передающиеся половым путем, интерстициальные неинфекционные нефриты. Поэтому наличие только пиурии недостаточно для установления диагноза бактериурии и назначения лечения. В настоящее время назначение антибактериальной терапии при выявлении только пиурии считается неоправданным.

В Швеции проведено изучение активности цитокинов мочи у лиц старше 80 лет с циститом, АБ, а также при отсутствии бактериурии. Повышенная активность CXCL 1 (GRO- α), ИЛ-8, ИЛ-6 у больных с циститом в сравнении с больными с АБ позволила дифференцировать цистит от АБ у больных со сниженными когнитивными способностями и обеспечить своевременную антибактериальную терапию [9].

При АБ бактерии воздействуют на мочевой тракт, не вызывая симптомов заболевания. Сравнение *Escherichia coli*, вызывающих цистит или пиелонефрит, со штаммами бактерий, вызывающих асимптомную бактериурию, по показателям вирулентности свидетельствуют о физиологическом сходстве. *Escherichia coli*, вызывающая АБ, слабее прикрепляется к клеткам эпителия, при этом не стимулируя цитокиновый ответ посредством выработки эпителиальными клетками ИЛ-6. Слабая иммунная активация может отражать некий механизм, когда *Escherichia coli*, вызывающая АБ, не подвергается иммунному определению [10]. Однако необходимо отметить, что отсутствие иммунного ответа может быть вызвано также существующим иммунодефицитом или угнетением иммунного статуса у пожилых пациентов.

В ходе многочисленных исследований было установлено, что женщины с однажды установленной АБ имеют ее и в дальнейшем, независимо от того, получали они антибактериальную терапию или нет; после эффективного лечения повторные эпизоды АБ течение 6 мес отмечались реже, затем различия исчезали; наблюдение в течение 5 лет не установило различий в скорости клубочковой фильтрации и данных урографии у женщин с АБ и без нее; не показано большей частоты гипертензии или развития хронической болезни почек при наблюдении в течение 15–24 лет [4].

На основании проведенных исследований IDSA пришла к выводу, что лечение АБ у предменопаузальных небеременных женщин нецелесообразно. Однако у беременных женщин антибактериальная терапия АБ в течение беременности снижает риск развития пиелонефрита на 20–35%, а также процент преждевременных родов и внутриутробной гипотрофии плода [5, 11].

Достаточно часто АБ выявляется у женщин, страдающих СД. Однако анализ большого числа исследований показал, что выявление АБ и проведение антибактериальной терапии не ведет к уменьшению частоты заболеваний мочевыводящих путей и осложнений диабета. У лиц данной группы наблюдается большее число осложнений антибактериальной терапии в виде дисбиоза кишечника, системного кандидоза, аллергических реакций и др. Таким образом, рабочая группа IDSA пришла к заключению, что целесообразность лечения АБ, а следовательно, и ее диагностики у женщин, страдающих СД, не доказана [12].

Изучение результатов проведения оперативных и инструментальных манипуляций в мочевыводящих путях показало, что предварительная антибактериальная терапия АБ значительно улучшает их исход. Обследование на АБ и лечение должно проводиться перед урологическими операция-

ми и манипуляциями, при которых возможно кровотечение и повреждение слизистой оболочки. Обследование и лечение АБ перед трансплантацией почек достоверно увеличивает выживаемость трансплантата, уменьшает частоту развития криза отторжения [5].

Анализ ряда многоцентровых исследований [5, 13–15] с участием пожилых больных показал, что у пожилых, не имеющих структурных и функциональных отклонений почек и мочевыводящих путей (в том числе и у госпитализированных по другим причинам), как и у лиц с травмой спинного мозга, выявление АБ и последующее лечение нецелесообразно. Были проведены сравнительные исследования по оценке эффективности лечения АБ. В ходе исследований с одинаковой частотой были выявлены эпизоды спонтанной бактериурии как в группе пролеченных больных, так и в группе, где лечение не проводилось. Различий в показателях смертности в двух группах также не были выявлены.

Американская комиссия по разработке превентивных мероприятий (The US Preventive Services Task Force, USPSTF) не рекомендует скрининг мужчин и небеременных женщин на АБ и назначение антибактериальной терапии [16].

Несмотря на то, что общими являются рекомендации о нецелесообразности антибактериальной терапии АБ, в ряде частных случаев антибактериальная терапия проводится в соответствии со следующими рекомендациями. Лечение АБ следует проводить с учетом флоры и ее чувствительности к антибактериальным и противомикробным препаратам. Препараты широкого спектра действия следует использовать только при невозможности или неэффективности применения

препаратов первой линии (стандартной терапии). В качестве препаратов первой линии рекомендуются фторхинолоны, в частности, ципрофлоксацин, флероксацин, офлоксацин, гатифлоксацин. При этом однократный прием всей суточной дозы не отражается на эффективности эрадикации микроорганизмов [7]. Так, непосредственно после курса терапии ципрофлоксацин (100 мг 2 р/сут), офлоксацин (200 мг 2 р/сут), триметоприм-сульфометаксазол (800 мг 2 р/сут) и нитрофурантоин (100 мг 2 р/сут) дают сходный эффект эрадикации. Однако при наблюдении в течение 4–6 недель более эффективным оказывается ципрофлоксацин. Назначение фторхинолонов можно считать низкодозовым. При повторных курсах проводят полнодозовое лечение продолжительностью 7 дней.

Как препарат второй линии, рекомендуется фосфомицин. Однократный прием 3,0 г фосфомицина дает такой же эффект эрадикации возбудителя, как 7-дневный прием нитрофурантоина (100 мг 2 р/сут). Увеличение продолжительности приема фосфомицина не дает существенного прироста эффективности, и 10-дневный курс приводит к эрадикации возбудителя лишь в 63% случаев, в то время как терапия ципрофлоксацином или триметопримом/сульфометаксазолом приводила к эрадикации в 89 и 87% случаев соответственно.

Цефалоспорины, включая цефалексин, цефуроксим и цефиксим, также могут быть использованы, как препараты второй линии.

Существует гипотеза, что субклинически протекающая ИМВП часто встречается у больных с ОКС. Эта инфекция может провоцировать развитие ОКС путем активации механизма системного воспаления [17].

Мы считаем целесообразным оценить влияние АБ на течение ХСН. В доступной литературе нами не было найдено данных о проведенных исследованиях в этом направлении. Мы предполагаем, что уропатогенная *Escherichia coli* (УРЕС), являющаяся наиболее частым возбудителем АБ, может играть определенную роль в формировании системного воспаления у больных ХСН, вырабатывая токсины. Основную роль в патогенезе заболеваний, вызванных УРЕС, играет цитотоксический некротизирующий фактор 1 типа (CNF 1), который запускает синтез провоспалительных цитокинов [18].

В патогенезе ХСН наряду с нейрогормонами важную роль играют провоспалительные цитокины: ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6. Механизм действия цитокинов при ХСН складывается из отрицательного инотропного действия, ремоделирования сердца, нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол и усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов. Важными также являются и эффекты действия провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов [19]. Как было показано в ряде исследований, данные изменения, лежащие в основе феномена ремоделирования сердца, носят необратимый характер и наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза кардиомиоцитов способствуют возникновению и прогрессированию ХСН и ухудшению прогноза у этих больных [20]. Основная причина активации иммунитета у больных ХСН при отсутствии явного воспаления до конца не изучена. Существуют три гипотезы, объясняющие механизм повышения уровня цитокинов при СН. Одна из основных гипотез – миокардиальная продукция цитокинов. Доказано, что неповрежденные кардиомиоциты не вырабатывают цитокинов. Однако экспериментальные исследования показали, что кар-

диомиоциты способны продуцировать ФНО- α , причем количество вырабатываемых цитокинов находится в прямой зависимости от степени напряжения стенки миокарда, от уровня конечного диастолического давления в ЛЖ [21]. Второе предположение – экстрамиокардиальная продукция цитокинов стимулируется тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов, возникающим вслед за повреждением миокарда и падением сердечного выброса. Избыток цитокинов, в свою очередь, нарушает механизм эндотелий-зависимой релаксации периферических сосудов и в еще большей степени способствует усилению тканевой гипоксии и нарушению окислительных процессов [22]. Согласно третьей гипотезе, причиной повышения уровня цитокинов у больных ХСН являются бактериальные эндотоксины, одним из путей проникновения которых в организм является отечная стенка кишечника. Венозный застой в кишечнике, неизбежный при повреждении миокарда и падении сердечного выброса, способствует повышению проницаемости стенки для бактерий и/или их токсинов, которые, проникая в кровоток, запускают синтез ФНО- α и других цитокинов [23]. Однако в рамки этой эндотоксиновой гипотезы не укладывается тот факт, что повышение уровня цитокинов отмечается у больных ХСН уже на ранних стадиях заболевания, когда застойные явления на периферии (в кишечнике) еще не столь выражены. Мы предполагаем, что АБ, вызванная УРЕС, вырабатывающей свои токсины, также вносит вклад в продукцию цитокинов у больных ХСН.

Несмотря на то, что в зарубежной литературе доминирует точка зрения о нецелесообразности антибактериальной терапии АБ, прежде всего у пожилых людей, можно предположить, что АБ у больных ХСН требует антибактериальной терапии в связи с возможной патогенетической связью АБ и системного воспаления при ХСН, что требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Реброва О.А., Ребров Б.А. Бессимптомная бактериурия. *Medicus Amicus*. 2006; 2:26–31.
2. Локшин К.Б. Диагностика и лечение инфекций мочевыводящих путей. *Русский врач* 2006;6:18–23.
3. Дворецкий Л.И. Пожилой больной и инфекция. *Консилиум медикум*. 2002;4 (6):89–92.
4. Моисеев С.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2003;5 (3):135–140.
5. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40 (5):643–654.
6. Nicolle LE. Urinary tract infection in long-term-care facility residents. *Clin Infect Dis*. 2000;31 (3):757–761.
7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. А.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
8. Rahav G, Pinco E, Bachrach G, Bercovier H. Molecular epidemiology of asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Age Ageing*. 2003;32 (6):670–673.
9. Rodhe N, Löfgren S, Strindhall J et al. Cytokines in urine in elderly subjects with acute cystitis and asymptomatic bacteriuria. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27 (2):74–79.
10. Mabbett AN, Ulett GC, Watts RE et al. Virulence properties of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol*. 2009;299 (1):53–63.
11. Лоран О.Б., Сняжкова Л.А., Косова И.В. Современные подходы к диагностике и лечению острого необструктивного пиелонефрита у женщин. *Журнал Медицинский совет*. 2008;1:59–63.
12. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician*. 2006;74 (6):985–990.
13. Nicolle LE. Urinary tract infection in the elderly. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33 (Suppl A):99–109.
14. Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1993;14 (4):220–225.
15. Nicolle LE, Henderson E, Bjornson J et al. The association of bacteriuria with resident characteristics and survival in elderly institutionalized men. *Ann Intern Med*. 1987;106 (5):682–686.
16. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149 (1):43–47.
17. Sims JB, de Lemos JA, Maewal P et al. Urinary tract infection in patients with acute coronary syndrome: a potential systemic inflammatory connection. *Am Heart J*. 2005;149 (6):1062–1065.
18. Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol*. 2008;85 (1):11–19.
19. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? *Сердечная Недостаточность*. 2000;1 (4):35–38.
20. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998;97 (14):1382–1391.
21. Kapadia SR, Oral H, Lee J et al. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res*. 1997;81 (2):187–195.
22. Насонов Е.А., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д.Н. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности, роль цитокинов. *Кардиология*. 1999;39 (3):66–73.
23. Niebauer J, Volk HD, Kemp M et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353 (9167):1838–1842.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 18/05/2010