

КЛИНИКА ЗА ИНФЕКТИВНИ БОЛЕСТИ И  
ФЕБРИЛНИ СОСТОЈБИ-СКОПЈЕ  
МЕДИЦИНСКИ ЦЕНТАР-ГОСТИВАР

**БАКТЕРИСКИ ИНФЕКЦИИ НА УРИНАРЕН ТРАКТ**

Д-р Ратко Наумовски  
Скопје, 1999

## Содржина

<b>ВОВЕД</b>	<b>2</b>
<b>КЛИНИЧКА ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА ИНФЕКЦИИТЕ НА УРИНАРНИОТ СИСТЕМ</b>	<b>4</b>
<b>КЛАСИФИКАЦИЈА НА ИНФЕКЦИИТЕ НА УРИНАРНИОТ СИСТЕМ</b>	<b>5</b>
<b>ДИЈАГНОЗА НА ИНФЕКЦИИТЕ НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ</b>	<b>7</b>
<b>УРИНОКУЛТУРА</b>	<b>8</b>
<b>Брзи дијагностички тестови</b>	<b>8</b>
<b>Морфо-функционални испитувања на уринарниот тракт</b>	<b>9</b>
РЕНТГЕНСКИ МЕТОДИ	9
КОМПЈУТЕРИЗИРАНА ТОМОГРАФИЈА	10
РАДИОИЗОТОПИ	10
УЛТРАСОНОГРАФИЈА	10
ТЕСТОВИ ЗА ЕВАЛУАЦИЈА НА БУБРЕЖНАТА ФУНКЦИЈА	11
<b>ЕТИОЛОГИЈА</b>	<b>11</b>
<b>ЕПИДЕМИОЛОГИЈА</b>	<b>12</b>
<b>ЗНАЧЕЊЕ НА ИУТ</b>	<b>12</b>
<b>ИНЦИДЕНЦА И ФАКТОРИ НА РИЗИК</b>	<b>12</b>
<b>ПРИРОДЕН ТЕК</b>	<b>13</b>
<b>ПАТОГЕНЕЗА</b>	<b>13</b>
<b>ОДБРАМБЕНИ МЕХАНИЗМИ</b>	<b>15</b>
УРИНА	15
АНТИБАКТЕРИСКИ ОСОБИНИ НА МУКОЗАТА НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ	15
УРИНАРЕН ПРОТОК И МИКЦИЈА	15
ИНХИБИТОРИ НА БАКТЕРИСКАТА АДХЕРЕНЦИЈА	16
ИНФЛАМАТОРЕН ОДГОВОР НА ИУТ	16
ИМУНИ МЕХАНИЗМИ НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ	18
<b>ПРЕДИСПОНИРАЧКИ ФАКТОРИ ЗА ИУТ</b>	<b>19</b>
ОПСТРУКЦИЈА	20
ДИАБЕТЕС МЕЛЛИТУС	21
СТАРОСТ	21
ИУТ КАЈ МЛАДА АДУЛТНА ЖЕНА СО АНАТОМСКИ НОРМАЛЕН УРИНАРЕН ТРАКТ	21
ВАГИНАЛЕН РЕЗЕРВОАР И СЕКСУАЛНА АКТИВНОСТ	22
<b>ВИРУЛЕНЦИЈА НА БАКТЕРИИТЕ ПРИ ИУТ</b>	<b>23</b>
БАКТЕРИСКА АДЕХЕРЕНТНОСТ	23
<b>КЛИНИЧКИ ЕНТИТЕТИ НА БАКТЕРИСКИ ИНФЕКЦИИ НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ</b>	<b>24</b>

<b>НЕКОМПЛИЦИРАНИ ИНФЕКЦИИ НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ</b>	<b>24</b>
ЕТИОЛОГИЈА	25
ПАТОГЕНЕЗА	25
КЛИНИЧКИ МАНИФЕСТАЦИИ	26
ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА	26
ДИЈАГНОЗА	27
ЛЕКУВАЊЕ	27
ПРОГНОЗА	28
ПРЕВЕНЦИЈА	29
<b>КОМПЛИЦИРАНИ ИНФЕКЦИИ НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ</b>	<b>29</b>
ЕТИОЛОГИЈА И ИНЦИДЕНЦА	29
ПАТОГЕНЕЗА	30
КЛИНИЧКИ МАНИФЕСТАЦИИ	30
ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА	31
ДИЈАГНОЗА	31
ЛЕКУВАЊЕ	31
ПРОГНОЗА	32
ПРЕВЕНЦИЈА	32
<b>ПРОКСИМАЛНИ ИНФЕКЦИИ НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ</b>	<b>32</b>
БАКТЕРИСКИ ПИЕЛОНЕФРИТИС	32
БУБРЕЖНИ АПСЦЕСИ	35
ПЕРИНЕФРИТИЧЕН АПСЦЕС	37
КСАНТОГРАНУЛОМАТОЗЕН ПИЕЛОНЕФРИТИС	38
<b>БРЕМЕНОСТ И ИНФЕКЦИЈА НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ</b>	<b>39</b>
ПРИЕМЧИВОСТ КОН ИНФЕКЦИЈА	40
ПИЕЛОНЕФРИТИС ПРИ БРЕМЕНОСТ	40
ПРЕДИСПОНИРАЧКИ ФАКТОРИ	40
ПРЕМАТУРНОСТ И НЕОНАТАЛЕН МОРТАЛИТЕТ	41
ДОЕЊЕ	41
<b>ДИЈАБЕТЕС И ИНФЕКЦИИ НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ</b>	<b>41</b>
ЕПИДЕМИОЛОГИЈА	42
ПРИЕМЧИВОСТ КОН ИНФЕКЦИЈА	42
<b>ИНФЕКЦИИ НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ ВО СТАРОСТ</b>	<b>42</b>
<b>СИНДРОМИ НА ДИЗУРИЈА -ИНФЕКЦИИ НА УРЕТРА, ВАГИНА, МОЧНО КЕСЕ И ПРОСТАТА</b>	<b>44</b>
СИНДРОМИ НА ДИЗУРИЈА	44
УРЕТРАЛНИ СИНДРОМИ КАЈ ЖЕНА	46
СЕКСУАЛНО ПРЕНЕСЕНИ УРЕТРИТИ	46
ПРОСТАТИТИС	46
<b>ОПШТИ ТЕРАПИСКИ ПРИНЦИПИ</b>	<b>47</b>
<b>ДОЛЖИНА НА ТЕРАПИСКАТА КУРА</b>	<b>48</b>
<b>ИЗБОР НА ЛЕК</b>	<b>48</b>
<b>РЕКУРЕНТНА ИУТ</b>	<b>48</b>
<b>ПРЕВЕНЦИЈА НА ИНФЕКЦИИТЕ НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ</b>	<b>49</b>
<b>ЕПИДЕМИОЛОГИЈА</b>	<b>50</b>
<b>ФАКТОРИ НА ПРЕДИСПОЗИЦИЈА НА ИУТ</b>	<b>50</b>
ФАКТОРИ ОД СТРАНА НА ДОМАКИНОТ	51
<b>ПРЕВЕНЦИЈА НА РЕКУРЕНТНИТЕ ИНФЕКЦИИ НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ</b>	<b>52</b>
ПРЕМЕНОПАУЗНИ ЖЕНИ СО РЕКУРЕНТНА ИУТ	52
ПОСТМЕНОПАУЗАЛНИ ЖЕНИ СО НЕКОМПЛИЦИРАНА РЕКУРЕНТНА ИУТ	53
БРЕМЕНОСТ	53
<b>АЛТЕРНАТИВНИ РЕЖИМИ</b>	<b>54</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>55</b>

## Вовед

Инфекциите на уринарниот тракт, според својата честота меѓу амбулантските пациенти, се наоѓаат веднаш после респираторните и гастроинтестиналните<sup>1</sup>. Младите жени обично имаат карактеристична симптоматологија, додека дијагнозата кај децата е многу потешка.

*Диференцијацијата помеѓу проксималните и дисталните инфекции* на уринарниот тракт е значајна за определување на терапискиот приод, но и за предвидување на можниот исход. Непрепознаетиот хроничен пиелонефритис може да претставува краен стадиум на нелекувана инфекција на проксималниот уринарен тракт.

Кај *деца*, повторуваните инфекции предизвикуваат ожилување на сеуште нематурираниот бубрег, а подоцна до нарушување на бубрежната функција и манифестација на бубрежна слабост. Раното лекување е од пресудно значење, а перманентната профилакса со антимицробни лекови во мали дози некогаш е задолжителна, особено ако постои везико-уретерален рефлукс<sup>2</sup>. Доколку уринарната инфекција во тек на *бременост* не се третира веднаш и енергично, често се јавува акутен пиелонефритис и раѓање на новороденчиња со мала тежина. Во *постара возраст*, повеќето инфекции се асимптоматски и не бараат лекување. Исто така не е потребен антимицробен третман кај пациенти со *постојан урокајнејтер* доколку нема локални симптоми или пак бактериемија.

Најчест режим на *лекување* е тридневниот третман, а за некомплицираниите инфекции single-дозата може да биде ефективна. Постои широк спектар на антибиотици, но секој од нив има специјални контраиндикации, но и голема разлика во цените на чинење. Лекарот практичар би требало да го ограничи својот избор на мал број добро испробани лекови. За *профилактичка* намена рутински се користат само четири лека бидејќи се без голем ризик да селектираат резистентни бактерии во црево<sup>2</sup>. Специјалистичка грижа е потребна за децата, мажите и жените со акутен пиелонефритис. Развој на *резистенција* кон најчесто препишуваниите лекови е во постојан подем: ампицилинот сега е ефективен само кај половината од уропатогените бактерии во општата пракса.

## Клиничка презентација на инфекциите на уринарниот систем

Инфекциите на уринарниот тракт се еден од најчестите мотиви за консултација на лекарот по општа пракса. Процентот е дека годишната стапка на консултации изнесува 62.5 на 1000 случај<sup>2</sup>. Начинот на клиничката презентација е различен, но најтипичен е т.н. синдром на фреквентност-дизурија. Ваквата презентација на знаци и симптоми најчесто се гледа кај сексуално активни жени, но може да се јави кај пациентите од двата пола и во секоја возраст. Карактеристично пациентите се жалат на:

- дискомфорт или болка долж уринарните канали,
- фреквентно мочање,
- ноќно мочање (никтурија),

- болки во слабините,
- хематурија,
- заматена урина,
- урина со непријатен мирис (смрдлива урина),
- осетливост или болка во бубрежните ложи,
- осетливост или болка во супрапубична регија,
- температура и треска,
- понекогаш наузеа и повраќање.

Во детството симптоматологијата понекогаш не е во релација со патолошка состојба на уринарниот тракт. Кај секое дете со нејасно заболување секогаш треба да се мисли на можна инфекција на уринарниот тракт. Таквите деца може да имаат необјасливи атаки на плач, недобивање во тежина, подмочување (иако веќе еднаш била воспоставена контрола врз уринирањето), или епилептични настани, необјаслива температура и цела низа на други симптоми кои на изглед не се во релација со уринарниот тракт. Оттука, секогаш кога се има пред себе дете со нејасно заболување треба да се помисли на инфекција на уринарниот тракт и да се испрати урина за култура. Погоре опишаната симптоматологија е класична за инфекција на уринарниот тракт. Меѓутоа, од сите пациенти со синдромот на фреквентност-дизурија само кај половината, со бактериолошки преглед се потврдува актуелно заболување. Мал дел од останатите пациенти имаат алтернативна дијагноза како што се хемиски или фунгален вагинитис, дијабетес или венерично заболување, а повеќето имаат необјасливи симптоми кои на изглед се во релација со уринарниот тракт, што доведува до пребрзо поставување на дијагноза за инфекција на уринарниот тракт. Понекогаш оваа група на болни се сврстуваат во ентитет наречен *уретрален синдром* за кој не постои задоволително објаснување. Обидите овој синдром да се објасни со инфекција предизвикана од вируси, микоплазма, уреоплазма или хламидија, не се сосема успешни. Во голем број на случаи со необјаснет уретрален синдром, постои склоност состојбата да се поврзува со психичко нарушување. Диференцијалната дијагноза на синдромот фреквентност-дизурија вклучува многу локални инфекции на вулвата, вагината или уринарниот тракт, како и со разни состојби како на пример уретерната литијаза, апсцес на Bartholini, венерични заболувања и шеќерна болест. Главно за дијагнозата е, прво, да се мисли на можна инфекција на уринарниот тракт и, второ, да се тестира сомнението со соодветно бактериолошко испитување на урината.

## Класификација на инфекциите на уринарниот систем

Со терминот *инфекција на уринарниот систем* се опфатени широк спектар на инфективни процеси на уринарниот тракт, кои вообичаено се класираат зависно акутноста, локализацијата, придружност на структуро-функционални аномалности на уринарниот тракт, возрастните групи, половата припадност, физиолошка состојба кај жената (бременост, менопауза) и коморбидни состојби.

Според доминантната *локализација* на инфекцијата на уринарниот тракт инфекциите може да се *дисџални* (уретритис, циститис) или *проксимални*

(пиелонефритис). Диференцијалната дијагноза според клиничките симптоми и знаци е прикажана на Табела 1.

**Табела 1.** Симптоми и знаци на проксималните и дисталните инфекции на уринарниот тракт

Проксимални ИУТ	Дистални ИУТ
Болка и осетливост во слабините	Фреквентност
Температура	Ургентност
Бактериемија	Хематурија
Дизурија	Супрапубична тежина или болка
Фреквентност	
Хематурија	
Понекогаш гадење/повраќање	

Според интензитетот на клиничката презентација се делат на асимптомајски, акутни и хронични инфекции на уринарниот тракт.

Асимптомајска бактериурија<sup>3</sup> означува присуство на бактерии во урината, а при тоа нема клинички манифестации. Уринокултура со над  $10^5$  колонии-формирачки единици во милилитар (CFU/ml) се дефинира како *синџнификантна бактериурија*. Меѓутоа, при оценувањето на сигнификантноста на бактериуријата секогаш треба да се има во предвид дека 30% од младите жени со симптоматска ИУТ имаат бактериурија помала од  $10^5$  во милилитар урина.

Според тоа дали ИУТ е поврзана со некоја *прејходна состојба на уринарниот тракт* уроинфекциите може да бидат: *некомлицирани, комлицирани и високо ризични*.

*Некомлицирани инфекции на уринарниот тракт*<sup>3,4</sup> се јавуваат во услови на наизглед нормален уринарен тракт, без структурни и функционални аномалности, и без уролошка манипулација во блиското минато.

*Комлицирани инфекции на уринарниот тракт*<sup>4</sup> се инфекции кои се асоцирани со функционални или анатомски аномалности на уринарниот тракт. Тоа се опструкцијата на уринарниот тракт на било кое ниво и од било која причина, страното тело во уринарниот тракт, постмикциона резидуална урина повеќе од 100 мл заради дисфункција на детрусорот на мочното кесе, везико-уретерален рефлукс, уролошка интервенција во блиското минато, реципиент на трансплантиран бубрег.

*Високо ризични ИУТ* се инфекции кај пациенти со специјални состојби: имunosупресија, бременост, шеќерна болест, српеста анемија, инфекција со резистентни микроорганизми кон повеќе антимицробни лекови.

*Рекурентноста на ИУТ*<sup>3,4</sup> е честа појава, која се класира како релапс или како реинфекција. Со оглед на тоа што тие два вида на рекурентност наметнуваат различна дијагностичка постапка, а што е посебно значајно и различни тераписки и профилактички периоди, неопходно е да бидат коректно диференцирани.

*Релајс* претставува рекурентна ИУТ предизвикана од ист микроорганизам. Релапсот обично значи перзистирање на предизвикувачот во бубрежното или простатното ткиво, или во секвестрации на бубрежен камен. Релапсите се јавуваат во рамките на 2-3 седмици после завршувањето на третманот на иницијалната епизода на ИУТ. Релапсот е карактеристичен за простатитисот и пиелонефритисот. Од тие причини индицирани се обемни дијагностички постапки за утврдување на основното заболување. Обично релапсите захтеваат пролонгиран антимикуробен третман.

*Реинфекција* претставува рекурентна ИУТ предизвикана од нов микроорганизам. Реинфекцијата е најчестата рекурентна инфекција на уринарниот тракт (околу 80% од инфекциите). Реинфекциите се јавуваат обично 2 недели после завршувањето на третманот на иницијалната епизода. Показано е дека 25% до 30% од младите жени со иницијална епизода на циститис имаат рекуренција (повеќе од 3 епизоди годишно).

Според зафатените *популациони групи*<sup>5,6,7</sup> инфекциите на уринарниот тракт се класираат како: инфекции на уринарниот тракт во *дејство*, кај *младите жени*, *жените пред* односно *непосредно после менопауза* и *луѓето со најредната возраст* (од двата пола). Причината за ваквата поделба е што различните возрасти поседуваат различни ризик фактори, па заради тоа природниот тек на ИУТ, клиничкиот дијагностички и терапискиот пристап се различни.

Инфекциите на уринарниот тракт, кои се *асоцирани со коморбидни состојби*<sup>8,9</sup> надвор од, и во уринарниот тракт, исто така имаат специфичности во нивниот природен тек, дијагностиката и профилактичко-терапискиот приод. Меѓу овие ИУТ посебно се издвојуваат инфекциите при *дијабетис*, *имунодефициентни состојби (AIDS, бубрежна трансплантација)*, *каптејер-асоцирана ИУТ* и *инфицирана калкулоза*.

Според околностите на настанување ИУТ се поделени уште на *хоспитални (нозокомијални)* и *вон хоспитално здобие* инфекции. Постои суштинска разлика на видот на етиолошкиот фактор и спектарот на антимикуробната осетливост меѓу овие два вида на ИУТ. Инфекциите на уринарниот тракт здобие вон болнички се последица на преодоминантно делување на уропатогените *E.coli*, додека нозокомијалните инфекции се предизвикани од поширок спектар на претежно резистентни соеви на бактерии кон повеќе антимикуробни лекови. Од тие причини терапискиот пристап е сосема различен. Нозокомијалните инфекции захтеваат примена на поскапи процедури за оценување и лекување, а се со полош исход.

## Дијагноза на инфекциите на уринарниот тракт

Поставувањето на дијагноза на ИУТ бара докажување на бактериурија со култура.<sup>10,11,12</sup> *Супраубична асирација* ја одбегнува потенцијалната контаминација на урината за време на нејзиното колектирање, но ретко се користи во пракса, освен кај деца и кај одредени пациенти. *Урејрална катетеризација* исто така може да се користи за земање на примерок на урина за култура. Оваа метода е непријатна за болниот, зема време и затоа

ретко се користи. Ако пациентот има постојан уринарен катетер примероците на урина треба да се земат од отворот на катетерот (не од колекторната кеса). Инаку примерок на урина за култура, вообичаено се зема од т.н. *среден млаз* со претходна ригорозна тоалета на надворешните генитални органи.

## Уринокултура

Во клиничката пракса, како што беше истакнато, примероци на урина за уринокултура се добиваат со нормална микција доколку не е пласиран уринарен катетер. И покрај ригорозните мерки на претпазливост, контаминацијата со перинеални бактерии е честа. Се користат квантитативни култури и специфична идентификација на микроорганизмите во урината за да може да се изврши издвојување на контамитантите (обично мал број и често пати непатогени специеси) од вистинските инфективни агенси (обично во поголем број на исклучиво типични уропатогени бактерии). Концентрацијата на бактериите во урината обично се определува со инокулација на познат волумен на урина ( $10^{-2}$  или  $10^{-3}$  ml) во дискот за култивирање, или пак може да се користи т.н. *dip-culture method*-от. Наодот на повеќе од  $10^5$  бактерии во милилитар измокрена урина, според Kass и соработници, е прифатен од многу лекари како критериум за дијагноза на ИУТ. Меѓутоа, оригиналната студија имаше за цел да направи диференцијација на инфективна од контаминирана урина кај жени со асимптомтаската бактериурија или акутен пиелонефритис. Но, кај една третина од жените со акутен циститис предизвикан од *E.coli*, *S. Saprophyticus* и *Proteus spp.*, бројот на колониите во средениот млаз на урина се движи меѓу  $10^2$  и  $10^4$  CFU/ml. Слично, опишано е дека акутниот пиелонефритис е асоциран со мал број бактерии во измочаната урина. Од тие причини, *за жени со симптомайска инфекција многу несоодветна почивна вредност за "значајна бактериурија" е вредноста поголема од  $10^2$  CFU/ml на бактерии за кои се знае дека се уропатогени*. Неможноста да се користи овој критериум за ваквите пациенти, сериозно ја компромитира валидноста на уринокултурата. Многу микробиолошки лаборатории користат техника на култивирање, која со сигурност открива  $10^3$ , но не и  $10^2$  CFU/ml, така што критериумот  $10^3$  CFU/ml е многу попрактичен за многу клиничари и лаборатории. Клиничарите треба да влијаат врз нивните лаборатории да користат техники што ќе детектираат  $10^3$  CFU/ml.

Како алтернатива на стандардните методи на култивирање, постојат повеќе брзи методи за детекција на бактериуријата. Овие методи го детектираат растот на бактериите користејќи фотометрија, а резултатот може да го соопштат за околу 2 часа. Воопшто, овие методи постигнуваат сензитивност од 95% до 98%. Меѓутоа, сензитивноста на овие тестови опаѓа на незадоволително ниво кога од нив се бара детекција на бактериурија помеѓу  $10^2$  и  $10^4$  CFU/ml, што е потребно за пациентите со симптоми на акутно заболување.

## Брзи дијагностички тестови



Брзите тестови со кои се детектираат леукоцити, еритроцити и бактерии, овозможуваат потврда на можна ИУТ во инцијалната фаза на евалуација. Кај жените со акутна некомплицирани инфекција, ако урината внимателно се испита со хемоцитометар, а при тоа ИУТ се дефинира со наод на повеќе од  $10^2$  CFU/ml уропатогени бактерии плус акутни симптоми од страна на уринарниот тракт, во тој случај пиуријата е многу сензитивен индикатор за ИУТ. Односно, доколку пиуријата е отсутна дијагнозата на ИУТ е под прашање за оваа група на болни. Меѓутоа, оценката на пиуријата на центрифугирана урина, метод кој најмногу се користи, е далеку помалку сигурен и репродуктивен во однос на броењето на леукоцитите во нецентрифугирана урина. Претходниот метод треба да се одбегнува. Методот на леукоцитна esteraza dipstick е нешто помалку сензитивен при утврдување на пиурија во однос на хемоцитометријата, но може да послужи како алтернативна метода кога се нема микроскоп. Пиуријата е помалку сензитивен и специфичен индикатор за комплицираните и катетер-асоцираните ИУТ во однос на некомплицирани инфекции, но сепак барањето на пиурија треба да се врши кај такви пациенти кои се суспектни да имаат ИУТ.

Микроскопска хематурија се наоѓа кај 40% до 60% од болните со акутен циститис, а не е честа при другите дизурични синдроми кај младите жени; па од тие причини, за оваа група, наодот на хематурија е многу специфичен индикатор за циститис. Кога ќе се најде хематурија кај стари лица секогаш треба да се помисли на уринарна калкулоза или на тумор на уринарниот тракт. Микроскопската бактериурија, која се испитува со боење по грам на нецентрифугирана урина, се наоѓа при повеќе од 90% од ИУТ, при кои бројот на колониите изнесува барем  $10^5$  CFU/ml и е многу специфичен наод. Бактериите често микроскопски не се детектираат доколку бројот на колониите е помал ( $10^2$  до  $10^4$ ). Микроскопската хематурија и бактериурија не се сензитивни, но се специфични за ИУТ кај повеќе болни. Ако не се успее тие да се откријат при пациент со симптоми кои укажуваат на ИУТ, не треба да се интерпретираат како доказ против дијагнозата. Во исто време, наод на бактериурија или хематурија кај пациент со акутна дизурија е сигурен доказ за бактериска ИУТ.

## Морфо-функционални испитувања на уринарниот тракт

Методите за морфо-функционална процена на уринарниот тракт имаат за цел да ги откријат локалните предиспонирачки фактори за развој на ИУТ (анатомски и функционални аномалности), да се утврдат лезиите на уринарниот тракт кои се последица на ИУТ и да се проценат функционалните нарушувања настанати како последица на инфекцијата.

### Рентгенски методи

*Најживна снимка на уринарен ѓракѝ* овозможува дијагностицирање на неорганска, најчесто калциумска уrolитијаза, нефрокалциноза или странично тело во уринарниот тракт.

*Интравенозна пиелографија* претставува златен стандард меѓу методите за оценка пред се на анатомските промени на бубрезите и уринарниот тракт. Интравенозната пиелографија овозможува дијагноза на хрничниот пиелонефритис, опструкцијата на уринарниот тракт на било кое ниво (каликсниот систем, пиелон, пиелоуретерален сегмент, уретери, мочно кесе, уретра), калкулоза (вклучително и органска), тумори, суспекција на цистични формации во бубрежниот паренхим. Освен тоа, со оваа метода може да се добие увид во глобалната функција на бубрезите (според појавата на контрастот во бубрежниот паренхим, неговиот интензитет и симетричност), но и во откривањето на функционални нарушувања на уринарните патишта, како што се везико-уретералниот рефлукс, постмикциона резидуална урина во мочното кесе, дисфункција на пиелоуретералниот сегмент, калико-папиларен рефлукс, папиларни лезии последица на паренхимна бубрежна инфекција.

*Ретроградна урографија* се користи во услови кога интравенозната пиелографија не е можно да се направи или пак од неа не се очекува приказ на уринарниот систем (афункционален бубрег). Цистоскопскиот преглед, кој претходи на ретроградната урографија, може да даде корисни податоци преку увид во структурите на уретрата, мочното кесе и уретералните остии.

*Микциона уретроцистиографија* се користи за откривање на везико-уретерален рефлукс, но и за откривање на уретрални стенози.

## **Компјутеризирана томографија**

Последниве години, компјутеризираната томографија (КТ), значајно го подобри приказот и евалуацијата на бубрежната инфекција. Дијагностичкиот приказ со КТ не е индициран при сите случаи со инфекција на бубрежниот паренхим. На пример, кај повеќето случаи со акутна бубрежна инфекција кај возрасни, дијагнозата и третманот може да се базираат само на клиничките и лабораториските наоди. Оваа метода е резервирана за специфични случаи.

КТ овозможува одличен приказ на бубрежниот паренхим и на околните ткива. Специјални индикации се туморите, цистичните творби, периреналниот и паранефритичниот апсцес, ксантогрануломатозниот пиелонефритис.

## **Радиоизотопи**

Се користат бројни радионуклеиди за евалуација на уринарниот тракт. Во најголема употреба се DTPA Tc<sup>99</sup> и особено кога се во прашање инфекциите на реналниот паренхим DMSA Tc<sup>99</sup>.

## **Ултрасонографија**

Ултразвучната дијагностика заради брзата апликација, неинвазивноста и можноста за дијагностицирање на широк спектар на патолошки сосотојби на бубрезите, простатата и уринарниот тракт, е една од најупотребуваните методи во рутинската пракса. Со оваа метода предоминантно се откриваат цистични промени во бубрезите, тумори во бубрезите, како и експанзивни

творби во мочното кесе, простатната жлезда и околните структури. Калкулозата со локализација во бубрежната карлица и во мочното кесе се исто така погодни за ултразвучно испитувања. Значаен е нејзиниот допринос во дијагностиката на опструкцијата на уринарниот тракт.

## Тестови за евалуација на бубрежната функција

Хроничните инфекции на бубрежниот паренхим може да доведат до редуција на бубрежната функција. Од тие причини евалуација на бубрежната функција е секогаш индицирана при постоење на хроничен пиелонефритис. Глобален увид во функцијата на бубрезите се добива со одредување на концентрациите на уреата и креатининот во серумот. Со оглед на тоа што еден од првите знаци за нарушување на бубрежната функција е намалената концентрациона способност, кај пациент со хроничен пиелонефритис треба да се изведе тестот на максимална концентрација. Во рутнски цели гломеруларната филтрација се испитува со клиренсот на ендогениот креатинин. Во случаите кога се сака попрецизна процена на гломеруларната филтрација се прави изотопска процена со EDTA Cr<sup>51</sup>.

## Етиологија

Повеќе од 95% од инфекциите на уринарниот тракт се предизвикани од еден бактериски специес<sup>13</sup>. *Escherichia coli* е предизвикувач на повеќе од 80% од некомплицираниот циститис и пиелонефритис (Табела 2). Интересно е да се одбележи дека реалтивно мал број на O серогрупи ги предизвикуваат овие некомплицирани инфекции (O2, O4, O8, O18<sub>ab</sub>, O75, O150) кои се познати под заедничко име како уроптаогени клонови на *E.coli*. Уделот на случаите со рекурентни инфекции на уринарниот тракт предизвикани од други организми (обично *Klebsiella*, *Proteus*, или *Enterobacter* специесите или енетерококи) е поголем веројатно заради поголемата резистенција на изолираните бактерии кон антибиотици. Од хоспитално аквирираните инфекции на уринарниот тракт се изолираат далеку поширок спектар микроорганизми (Табела 2). При нозокомијалните инфекции на уринарниот тракт најчесто се изолираат микроорганизми кои се резистентни кон антибиотици.

**Табела 2.** Микробни специеси при разни типови на ИУТ

	Акутен некомплициран циститис (%)	Акутен некомплициран пиелонефритис (%)	Комплицирани ИУТ (%)	Катетер-асоцирани ИУТ (%)
<i>E. coli</i>	79	89	32	24
<i>S. saprophyticus</i>	11	0	1	0
<i>Proteus</i>	2	4	4	6
<i>Klebsiella</i>	3	4	5	8
Enterococci	2	0	22	7
<i>Pseudomonas</i>	0	0	20	9
Миксни	0	5	10	11
Други	0	2	5	10
Габи	0	0	1	28
<i>S.epidermidis</i>	0	0	15	8

Коагулаза-негативните стафилококи обично се сметаат за уринарни контамитанти, но студиите јасно покажуваат за патогената улога на *Staphylococcus saprophyticus*<sup>2</sup>. Во промерици на урина овој специес може навистина да се идентифицира како коагулаза-негативен стафилокок кој е резистентен на новобиоцин. Најголемиот број на инфекции со *S. saprophyticus* се јавуваат кај млади жени, најчесто во пролет и во лето. *S. saprophyticus* е присутен при една третина од некомплицираниите инфекции на уринарниот тракт кај жените во Северна Европа, додека во САД е присутен при 5% до 15% на акутните епизоди на циститис.

Анаеробните бактерии, лактобацили, коринебактерии, стрептококи, и *Staphylococcus epidermidis* се доминантни микроорганизми кои се изолираат од нормалната флора на перинеумот и дисталната уретра, и истите ретко може да предизвикаат ИУТ. Овие микроорганизми се меѓу најчестите контаминанти во урината.

*Staphylococcus aureus* бактериуријата обично укажува на метастатска инфекција на бубрезите во тек на бактериемија; асцендентниот циститис или пиелонефритис предизвикан од *S. aureus* е многу редок кај пациенти кај кои не се вршени инструментални интервенции. Аденовирусите (особено тип 11) предизвикуваат епидемски хеморагичен циститис при деца, особено кај момчиња.

Улогата на другите микроорганизми при уринарните инфекции сеуште не е јасна. *Gardnerella vaginalis* може да се изолира од урината на жени со или без симптоми на инфекција на уринарниот тракт, но нивната улога исто така не е јасна. *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* понекогаш може да бидат причина при некои случаи со пиелонефритис и цистоуретритис. *Naemophilus influenzae* може понекогаш да предизвика ИУТ.

## Е П И Д Е М И О Л О Г И Ј А

### Значење на ИУТ

Инфекциите на УТ се причина за 7 милиони консултации на лекар и повеќе од еден милион хоспитализации во тек на една година во САД<sup>1,2</sup>. ИУТ се најчестите причинители за грам – негативна бактериемија.

Честата рекурентност на ИУТ кај младите и средовечните жени е причина за намалена работна способност. Во бременост, инфекциите на УТ се причина за предвремено раѓање и раѓање на плод со мала тежина. Во рано детство, ИУТ при некои случаи, може да предизвика хронична бубрежна слабост.

### Инциденца и фактори на ризик

Во раното детство (помлади од 3 месеци), инфекциите на УТ многу почесто се јавуваат при машките деца отколку при женските. Овој сооднос подоцна се менува. Постои голема разлика во кумулативната инциденца на инфекциите на УТ помеѓу женските и машките деца после раното детство (1 – 12 години, 4% и 0.5%, респективно). Половите разлики се намалуваат во средната

возраст и скоро исчезнува во староста (постари од 65 години , соодносот е жени 40% , мажи 35%). На Табела 3 е прикажана дистрибуцијата на инфекциите на уринарниот тракт во однос на возраста и факторите на ризик.

**Табела 3.** Дистрибуција на ИУТ по возраст

<b>Жени</b>			<b>Мажи</b>	
Возраст(г)	Преваленца(%)	Фактори на ризик	Преваленца(%)	Фактори на ризик
<1	1	Анатомски или функционални уролошки абнормалности	1	Анатомски или функционални уролошки абнормалности
1-5	4-5	Конгенитални абнормалности, везикоуретерален рефлукс	0.5	Конгенитални абнормалности, без циркумцизија
6-15	4-5	везикоуретерален рефлукс	0.5	Нема
16-35	20	Сексуален однос, употреба на спермицид, дијафрагма	0.5	Хомосексуалност, без циркумцизија, HIV
36-65	35	Гинеколошка хирургија, пролапс на урвезика, постменопаузна дефициенција на естрогени	20	Хипертрофија на простата, опструкција, катетризација, хируршка интервенција
>65	40	Исто како за возраст 36-65 плус инконтиненција, хронична катетризација	35	Исто како за возраст 36-65 плус инконтиненција, хронична катетризација

## Природен тек

Децата на школска возраст со бактериурија, претствува популација која е ризична за појава на бактериурија во адултно доба: повеќе од 50% од школските женски деца со анамнеза за бактериурија во минатото развиваат бактериурија во првите три месеци после мажењето.

Асимптоматска бактериурија се јавува при 5% од бремените жени. Најчесто се јавуваат во 9 – тата и 17 – тата седмица од бременоста . 40% од бремените жени со асимптоматска бактериурија ќе развијат акутен пиелонефрит во тек на бременоста доколку не се лекуваат.

Симптомастката и асимптоматската инфекција на УТ може спонтано да се излечи. Меѓутоа, антимикробното лекување ја зголемува можноста за супресија или санирање на ИУТ .

## ПАТОГЕНЕЗА

Постојат три патишта преку кои микроорганизмите може да го инфицираат УТ. Навлегувањето на микроорганизмите во уринарниот тракт делумно е детерминирано од *вирулентниите карактеристики на бактериите*<sup>14,15</sup>, *големината на инокулумот*<sup>16</sup>, и од *неадекватниите одбранбени механизми*<sup>17</sup> на домаќинот. Овие фактори исто така го определуваат и анатомското ниво на инфекцијата.

Повеќето уропатогени микроорганизми навлегуваат во уринарниот тракт по *асцендиентен пат* од уретрата во мочното кесе. Ова наложува постоење на *меѓуфаза на колонизација во ѝериуретралното ткиво и дисталната уретра*. Иако повеќето уропатогени бактерии се со потекло од фекалната флора. Последниве години е увидено значењето на вагиналниот резервоар како критички извор на уропатогените бактерии кај жената. Оттука ерадикацијата на овој извор овозможува превенција на рекурентните

инфекции на УТ. Сексуалниот однос често предизвикува асцендирање на периуретралните и уретралните бактерии во урината на мочното кесе, а потоа се елиминираат со нормалните отпорни механизми на домаќинот. Катетеризацијата на мочното кесе доведува до ИУТ при околу 1% од амбулантните болни, додека инфекцијата се развива за 3 или 4 дена скоро при сите пациенти со постојан катетер со отворен систем за дренажа. Утврдена е одлична корелација меѓу резултатите од уринокултурите земено од ректум и од периуретралната регија пред катетеризацијата, со микроорганизмите за кои подоцна е утврдено дека се причина за ИУТ. Со серотипизација, а од неодамна со молекуларна типизација докажано е дека постојат идентични соеви на уропатогени *E.coli* во фекалната флора. Не сите соеви на *E.coli* и други фекални специеси се способни да навлезат во уринарниот тракт, бидејќи за тоа се потребни специфични вирулентни фактори кои ќе овозможат колонизација врз периуретралните, вагиналните и уроепителните клетки; асцендирање во мочното кесе; и одржување на ефикасни механизми на отпорност на домаќинот.

Штом бактеријата навлезе во мочното кесе таа се размножува и потоа минува во уретерите ширејќи се кон бубрежниот пелвис и бубрежниот паренхим. Ретроградното асцендирање на бактериите е олеснето при постоење на везико-уретерален рефлукс. При пациентите со циститис, незабележано зафаќање на бубрезите се јавува при околу 50% од случаите. Ендотоксините на грам – негативните бактерии, бременоста и урететералната опструкција го олеснуваат уретерното искачување на уропатогените бактерии со помош на нивното антиперисталтично дејство.

Инфекцијата на уринарниот тракт, вклучително и на бубрезите, по хематоџен *џаџ* е ретка. Понекогаш, бубрезите се секундарно инфицирани во тек на бактериемија со *Staphylococcus aureus* или фунгемија со *Candida sp*, микроорганизми со посебен топизам кон уринарниот тракт. Бубрежното зафаќање е олеснето, како во клинички така и во експериментални услови, од опструкција на уринарниот тракт. Иако директно ширење на бактериите од околината е можно по *лимфатичен џаџ*, не постојат докази дека тоа е од некое големо значење.

Колониите на *E.coli* што предизвикуваат акутен пиелонефрит поседуваат мноштво на вирулентни фактори, кои партиципираат во разните стадиуми на достигнување до бубрезите и нивно перзистирање во паренхимот. Есенцијален дел од комплексниот процес на навлегување е *бактериска џа* колонизација и *адхеренција*, при што и двата процеса се детерминирани и од мукозните рецептори на домаќинот. Уропатогените клонови се селектираат од фекалната флора и ги колонизираат вагината и периуретралното ткиво. Уропатогените бактерии тука мора да се одржат наспроти миктурацијата, уринарниот проток, антибактериските супстанции во урината и на секретираниите рецепторни аналози. Уропатогените бактерии ги преживуваат овие снажни и ефикасни дефанзивни механизми и адхерираат врз рецепторите на мочното кесе, и доколку микроорганизмите ги поседуваат вирулентните фактори за пиелонефрит, тие ќе асцендираат во уретерот и ќе достигнат до бубрезите. Бактериите предизвикуваат инфламаторен одговор, преку стимулација на епителните и другите клетки, со создавање на цитокини и други проинфламаторни супстанции. *Интерлеукин-6 (И-6)*, предизвикува *џемџаџура* и активација на *реактивни на акутни џа фаза*. *Хемостаптички џа* цитокини, како што се *И-8*, ги мобилизира

полиморфонуклеарните леукоцити (ПМН) врз епителната површина, често следено со елиминирање на бактериите.

## Одбрамбени механизми

### Урина

Нормалната урина поседува повеќе карактеристики кои ефективно го намалуваат преживувањето на микроорганизмите во уринарниот тракт. Покажано е дека изолат на *E coli* од пациент со ИУТ се развива добро во урина, додека повеќето фекални соеви ќе бидат убиени. Најголем број на микроорганизми кои нормално ја колонизираат уретрата не се размножуваат во урината и ретко се одговорни за ИУТ. *Антимикробни фактори* се уреата, органските киселини, соли, рН и осмоланоста. Бактерискиот раст е инхибиран од урина која е произразито дилуирана, а исто така и од урина со висока осмоланост и низок рН. Од друга страна, урината која е со висока осмоланост (800 mOsm) битно ја намалува фагоцитозата на бактериите од страна на ПМН-те, а намалувањето на рН на урината на 5 скоро потполно ја прекинува фагоцитозата. Бактерицидната активност на ПМН во урината е најмногу зависна од нарушувањата на рН.

Од друга страна, иако се чини дека урината има инхибиторен ефект врз растот на бактериите, докажано е дека урината може да има и осмопротективно дејство врз *E coli*. Утврдено е постоење во урината на супстанции со мала молекуларна тежина со осмопротективен ефект, глицин и пролин, кои се секретираат од бубрезите, што *E coli* ги користи да се заштити од хипертоничниот ефект на урината.

Присуството на гликозата во урината ја засилува мултипликацијата на *E coli*. Урината на бремена жена има многу погоден рН за раст на бактериите во сите нејзини стадиуми. Од антибактериските компоненти на урината, изгледа дека уреата има круцијална и позначајна антибактериска улога отколку осмолалноста, концентрацијата на органските киселини или рН на урината. Меѓутоа, некои *Enterobacteriaceae* (како *Proteus spp.*, *Morganella spp.* и *Providencia spp.*) создаваат ензим уреаза што им овозможува на овие типови на бактерии подобро опстојување во урината. Веројатно постојат уште други различни неидентифицирани антибактериски супстанции во урината.<sup>18</sup>

### Антибактериски особини на мукозата на уринарниот тракт

Докажано е дека мукозата на мочното кесе содржи антибактериска активност. Епителните клетки создаваат молекули кои се бактерицидни за *E coli*, а индивидуите кои се склони кон ИУТ овој фактор го создаваат во помала количина во однос на здравите лица.

### Уринарен проток и микција

Микцијата и ефикасното празнење на мочното кесе се дефанзивни механизми од критичко значење. Оттука, не изненадува дека нарушувањата на микцијата претставува еден од главните предиспонирачки фактори за развој на ИУТ, како на пример хиперплазијата на простатната жлезда, везико-уретералниот рефлукс и стриктурите. Бактериите многу често навлегуваат во урината на мочното кесе, но нивното задржување во уривезиката е транзитно заради ефикасното празнење, па оттука произлегува дека микцијата има функција на "чистач" и одржувач на стерилноста на уринарниот тракт.

## Инхибитори на бактериската адхеренција

**Tamm-Horsfal протеин.** Tamm-Horsfal гликопротеинот (ТХП, Уромоделин) го создаваат тубуларните клетки на асцендентниот крак на Henle-овата петелка, како и дисталните извиткани тубули, и се секретира во урината. ТХП може да се најде на површината на епителната клетка во вид на поголеми агрегати или во солубилна форма во урината. Големите агрегати може лесно да се видат на микроскоп како уромукоид или како уроепителни клетки обвиеени со мукоид кои отпаднале во урината. ТХП дејствува како рецепторен матрикс за E coli тип 1 и за S фимбриите. Според тоа, ТХП го инхибира врзувањето на тип 1 фимбриите на E coli за уроепителните клетки преку неговата способност да ги врзува и агрегира тип 1 фимбриите во растворена состојба. ТХП исто така ја инхибира аглутинацијата на хуманите еритроцити предизвикана односно посредувана од S фимбриите на E coli, бидејќи ТХП веројатно содржи Neu Ac ( $\alpha$  2-3) Gal ( $\beta$  1-4) Glc NAc, што претставува рецептор за S фибриите. Солубилниот ТХП го намалува врзувањето на S фимбриите на E coli за уроепителните клетки. ТХП кој не содржи гликолипиди Gal  $\alpha$  1-4 Gal  $\beta$  нема да влезе во интеракција или нема да интерферира со P фибриите на E coli што ја објаснува зголемената ренална вируленција на соевите на E coli со P фимбриии. ТХП исто така се врзува за неутрофилите зголемувајќи ја нивната фагоцитна функција, експресијата на комплементот и метаболизмот на арахидонската киселина. Намалените нивоа на ТХП во урината кај гериајатриската популација, веројатно заради намалениот број на нефрони или намалената бубрежна функција, може да претставува фактор на ризик за ИУТ.<sup>19</sup>

**Мукополисахаридна облога на мочното кесе.** Наспроти ТХП кој се наоѓа во суспензија во урината, мукополисахаридниот материјал што го обложува мочното кесе е подобро проучен особено кај анимални студии. Се мисли дека има значајна улога за превенција на сврзувањето на бактериите за мукозата на мочното кесе. Во експериментални услови кај кучиња, зајаци, глвци и мачки, мочното кесе е резистентно на колонизација и покрај инокулацијата на голема количина на патогени бактерии.

**Олигосахариди со мала молекуларна тежина.** Нормалната урина содржи разни олигосахариди со мала молекуларна тежина, кои се моќни инхибитори на аглутинацијата на еритроцитите која е посредувана од тип 1 фибриите на E coli, а последоватено и адхеренцијата.<sup>20</sup>

## Инфламаторен одговор на ИУТ



Бактериите предизвикуваат инфламација на уринарниот тракт, а од местото и силината на инфламацијата се детерминирани многуте клинички манифестации на ИУТ. Пациентите со акутен циститис имаат инфламација која е ограничена на дисталниот уринарен тракт, додека пациентите со акутен пиелонефритис имаат инфламација на ниво на бубрежниот пелвис и бубрежниот паренхим. Последново е придружено со манифестации претежно од системски карактер (температура, C - реактивен протеин, леукоцитоза).

### ***Полиморфонуклеарни леукоцити (ПМН).***

Иако ПМН се скоро секогаш присутни во урината при постоење на инфекција на уринарниот тракт, нивна примарна улога е да ја ограничат инвазијата во ткивото, но не се од значење за превенирање на адхезијата или колонизацијата на бактериите во мочното кесе. Една од раните последици на адхезијата на бактериите е предизвикување на инфламаторна реакција на мукозата која се карактеризира со инфилтрација со ПМН на мукозата и задолжително навлегување во урината. Овој одбранбен механизам е значаен за локализирање на инфекцијата при повеќето болни со бактериски циститис. Меѓутоа, леукоцитите веројатно немаат значење во превенцијата или иницијацијата на површинската фаза на инфекцијата на мочното кесе.

Уроепителните клетки што го обложуваат уринарниот тракт учествуваат во процесот на миграција на неутрофилите во урината, и тоа со секретирање на хемотактици за ПМН и со експресија на адхезивни молекули кои играат улога во трансмиграцијата на неутрофилите. Епителните клетки на уринарниот тракт се значаен извор на IL-8, кој има хемотактички особини кон неутрофилите. Докажана е јасна корелација меѓу нивоата на IL-8 во урината и бројот на неутрофилите во урината на пациенти со ИУТ. Овие епителни клетки исто така поседуваат адхезивни молекули (ICAM-1) кои ја олеснуваат трансепителната миграција на неутрофилите.

Полиморфонуклеарните леукоцити имаат клучна улога во контролата на ширење и локализација на бактериската инфекција во бубрежниот паренхим. Фагоцитните клетки исто така имаат маноза резидуи, кои делуваат како рецептори за тип 1 пилите врз површината на повеќето соеви на *E. coli* и други *enterobacteriaceae*. Овие рецептори го олеснуваат препознавањето на бактериите и адхезијата, засилувајќи ја неимуната фагоцитоза. Бактериите изолирани од бубрежниот пелвис и бубрезите покажуваат адаптација кон овој дефанзивен одговор на домаќинот со губење на тип 1 пилиите во тек на ткивната инвазија. Овој процес, кој е под микробна генетска контрола, се нарекува *фазна варијација*, која има за цел зголемување на бактериската вируленција и на ткивното преживување *in vivo*.

### ***Цитокини***

Значењето на цитокините кај пациенти и кај животни со ИУТ е добро проучено. Лошата корелација меѓу нивоата на цитокините во урината и крвта укажува на локална продукција на цитокини во уринарниот тракт. Особено значајно се зголемени нивоата на IL-6 во урината кај деца и возрасни со инфекција на уринарниот тракт. IL-8, фагоцитен хемотактит, исто така се открива во урината кај пациенти со инфекција предизвикана од разни бактериски специеси. Студиите *in vitro*, кои користат епителни клетки,

покажаа *de novo* синтеза на IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 во тек на експозиција кон уропатогени *E. coli*, но не и на TNF- $\alpha$  mRNA. Адхезијата, предизвикана од типовите 1 и P фимбриите, го зголемуваат цитокинскиот одговор поефикасно отколку липополисахаридите, веројатно заради тоа што епителните клетки, за разлика од макрофагите, се лишени од рецептори потребни за врзување на ендотоксинот, а со тоа активација на клетката.

Освен уроепителните клетки, не-епителните клетки кои се постојани или новодојдени, го сочинуваат вториот бран на мукозна продукција на цитокини. Полиморфонуклеарните клетки продуцираат голема количина на IL-8 после стимулација *E. coli*. Освен тоа, инфламаторните цитокини IL-1 и TNF понатаму ја стимулираат секрецијата на IL-6 и IL-8 од уроепителните клетки. Елаборацијата на IL-6 и IL-8 од клетките на уромукозата е исто така под влијание на други имунорегулаторни цитокини продуцирани од мукозни макрофаги и лимфоцити. Квантитативно, имунорегулаторните цитокини се помалку потентни отколку IL-1 и TNF- $\alpha$  во зголемувањето на секрецијата на IL-6 и IL-8 од епителните клетки.<sup>21</sup>

## **Имуни механизми на уринарниот тракт**

Иако протективната улога на специфичниот имунитет во резистенцијата кон уроинфекција е нејасна, постојат докази за активација на мукозни и системски антители и целуларен имун одговор.

### ***Хуморален имуниџеј.***

Во рамките од 7 до 10 дена од почетокот на акутниот бактериски пиелонефритис се јавува специфичен одговор со појава на антители во серумот и урината. Не е за изненадување што силината на појава на антители во серумот и урината е значајно поголем кај пиелонефритот отколку кај циститот. Ова е одраз на суперфицијалната природа на дисталната ИУТ и помалата инволвилраност на имунореактивните клетки. Серумскиот хуморален одговор е предоминантно од IgM и IgG со здобивање на специфични антители при акутен пиелонефрит кон O и K антигените, и специфични антители кон P фимбриите на *E. coli*. Серумските IgA антители исто така може да се детектираат при пиелонефритот. Појава на специфични уринарни антители исто така е можна кај акутниот пиелонефрит. Антителата се примарно SIgA антители, што укажува на продукција на антители од мукозните или тубулните клетки; меѓутоа, мономерни IgA и IgG исто така се детектирани. Како и во серумот, уринарните антители се специфични и се управени против O и K антигените и фимбриите на инфективниот сој<sup>22</sup>. Дури и инфекциите локализирани во дисталниот уринарен тракт се придружени со антители од мукозата на мочното кесе. Макрофагите се дистрибуирани во субмукозата на уринарниот тракт и Ia-експресираниите клетки, аналогни на Langerhans' овите клетки, се утврдени во уринарната мукоза вклучително и долж бубрежните тубулни клетки. IgA-продуцирачки лимфоцити се наоѓаат во мукозата на инфицираното мочно кесе при глумци. Постојат опсервации за голем број на плазма клетки во субмукозата на мочното кесе, кои продуцираат IgA, при пациенти со бактериски циститис, во споредба со здрави контроли. На крајот, при анимални модели, секретирачките клетки на

антитела и В-лимфоцити мигрираат во бубрезите и во субмукозата на уринарниот тракт при ИУТ.

И покрај јасните докази за специфичен одговор на антитела кон уроинфекција, протективната улога на имуноглобулините и здобиената резистенција кон инфекцијата останува контраверзна. Главната протективна функција на антителата секогаш е во врска со длабока парехимна бактериска инфекција при пиелонефритот. Присуството на антитела во бубрежното ткиво ја зголемува бактериската опсонизација и фагоцитоза на навлезените микроорганизми од локалните фагоцитни клетки. Биолошката амплификација на локалниот инфламаторен одговор се постигнува со брза активација на системот на комплементот од комплексите IgG и IgM-антигени. Па затоа, локалниот длабок ткивен одговор на антитела служи за намалување на локалното ткивно оштетување, ограничување на ширење на бактериите и превенирање на бактеријата. Протективната улога на уринарните имуноглобулини од некоја класа и специфичност е контраверзна. При студии *in vitro*, IgA антителата изолирани од урина од пациенти со акутен пиелонефрит ја блокираат адхезијата на *E coli* на олупените (ексфолирани) уроепителни клетки. Улогата на уринарниот IgA *in vivo* не е докажана. Подробни докази доаѓаат од студии на анимални експериментални модели. Во многу студии кои ја користеле вакцинацијата, предизвикан е протективен имунитет против хомоложни бактериски соеви со антигени содржани во вакцината, факт кој укажува на потенцијална можност за протекција. Имунизацијата со *E coli* со Р фимбрии доведува до продукција на имуноглобулин кој го превенира асцендентниот пиелонефрит преку намалување на адхезивниот капацитет, а со тоа и колонизацијата на автологните уропатогени *E coli*.<sup>22</sup>

Протективната улога на уринарните имуноглобулини е сугерирана од фактот што при пациенти со намалени нивоа на SIgA во урината е зголемен ризикот од ИУТ. Протективната функција на SIgA потенцијално може да биде неутрализирана со продукција на бактериска IgA протеази способни да ги отстранат IgA.

### ***Целуларен имуниџеј.***

Во последнава декада собрани се малку докази што ќе ја поврдат улогата на целуларниот имунитет, како одговор на суперфицијална или длабока бактериска инфекција на било кое ниво на уринарниот тракт. Оттука не е необично што не е утврдена протективната улога на целуларниот имунитет. Нормалната мукоза на уринарниот тракт содржи малку Т-лимфоцити, иако CD<sub>4</sub> и CD<sub>8</sub> Т-клетки може да се најдат во субмукозата и во lamina propria. Во примероците на ткиво добиено со биопсија од бубрег, мочно кесе и уретра, не е откриено присуство на  $\gamma\delta$  Т-клетки. Со примена на имунохистохемиски методи, хистолошките примероци добиени од пациенти со акутен пиелонефрит и акутен бактериски цистит, е покажано присуство на Т-клетки во целуларните инфилтрати, во интерстицијалното ткиво и во субмукозата. Соевите со Р-фимбрии специфично не го зголемува присуството на Т-клетките.

## **Предиспонирачки фактори за ИУТ**

## Опструкција

Опструкцијата на уринарниот проток на било кое анатомско ниво на уринарниот тракт, од надворешниот уретрален меатус па до бубрежните тубули претставува еден од најзначајните предиспонирачки фактори за појава на ИУТ. Опструкцијата го инхибира нормалниот уринарен проток и настанатата стаза ги нарушува дефанзивните механизми на мочното кесе и бубрезите.

Опструираниот уринарен проток го потенцира големото значење на уринарниот проток во превенцијата на адхезијата и колонизацијата преку своите ефекти на "испирање" и отстранување на микроорганизмите. Опструкцијата без оглед дали е заради механичко стеснување или неуролошка дисфункција, доведува до некомплетно празнење на мочното кесе. Тоа не само што дозволува размножување на бактериите во урината, туку и овозможува размножување на бактериите во самиот бубрежен паренхим со можност инфекцијата да се пренесува од еден на друг дел од бубрегот. Бубрежните кортикални лузни имаат мали ефекти врз приемчивоста кон инфекција, додека лузните на бубрежните папили доведуваат до изразита приемчивост предизвикувајќи интраренална тубулна опструкција. При опструкција на вратот на мочното кесе, настанатата прекумерна дистензија на мочното кесе интерферира со локалните дефанзивни механизми на мукозата; меѓутоа, најзначаен патогенетски фактор е зголемениот резидуален волумен, кој предиспонира кон инфекција и истата ја поддржува, и тоа со континуирано создавање на погодна средина за раст на бактериите.

При експериментален анимален модел на хематоген пиелонефрит, бубрезите се релативно отпорни кон инфекција и тоа се до оној момент додека не е извршена лигатура на уретерот. Само во услови на опструкција на бубрегот ќе се развие инфекција. Дури и транзиторна опструкција од само 15 до 30 минути сигнификантно ја зголемува приемчивоста кон инфекција. Се претпоставува дека зголемениот ретрограден притисок настанат заради опструкцијата го нарушува интрареналниот крвен проток. Последново не само што го нарушува ослободувањето на фагоцитни инфламаторни клетки туку исхемијата на папилата и медулата доведува до зголемена приемчивост кон бактериска инвазија, мултипликација и ширење. Уретерната опструкција може исто така да ја реактивира инфекцијата во зоните кои се во фаза на залечување.

Клиничките опсервации го поддржуваат значењето на опструкцијата во патогенезата на уринарните инфекции. Зголемената инциденца на пиелонефритот е асоцирана со опструкцијата при машките новороденчиња, женските деца, бремените жени и опструкцијата кај старите од двата пола. Конгенитални аномалии кои го опструираат уринарниот проток се валвулите, ожилувањата и стенозите, како што се калкулите, опструкцијата на вратот на мочното кесе и надворешната компресија на уретерите (тумори, ретроперитонеална фиброза). Сите овие се придружени со висока фреквенца на пиелонефрит. Слично, локалната интраренална опструкција на уринарниот проток предизвикана од нефрокалциноза, урична нефропатија, хронична калиум деплеција, полицистични бубрези, аналгетска нефропатија и

болеста на српести клетки се асоцирани со поголема фреквенца на асцедентен пиелонефрит.

### **Diabetes mellitus**

Дијабетот е асоциран со зголемена фреквенца на ИУТ. Иако е покажано дека растот на бактериите е зголемен ако во урината се додава гликоза, сепак постојат докази дека пациентите со дијабет кои немаат неуролошки компликации што го нарушуваат празнењето на мочното кесе и кај кои не се вршени претходно уролошки инструментални манипулации, не се со зголемен ризик кон појава на ИУТ. При катетеризација или при постоење на автономна неуропатија која го зафаќа мочното кесе, асцедентната инфекција е многу почеста и многу потешка. Особено парехимното оштетување е многу поекстензивно и со поголема инциденца на тешки локални компликации. Бубрежното оштетување корелира подобро со напредноста на присутната нефросклероза која ја загубила протективната инфламаторна улога и ја зголемува можноста од папиларна некроза. Опишана е леукоцитна дисфункција при лошо контролирани инсулин зависни дијабетичари, што има свој удел во тежината на бубрежната парехимна деструкција.

### **Старост**

Старењето е следено со зголемена преваленца на бактериуријата. Околу 10% од мажите и 20% од жените на возраст над 65 години имаат бактериурија. Понатаму, наспроти младите адулти, при кои бактериуријата е 30 пати почеста кај жените отколку кај мажите, при возраст над 65 години, овој сооднос наеднаш значајно се менува со намалување на соодносот жени према мажи. Возможни причини за високата фреквенца на ИУТ при двата пола во напредната возраст се опструктивната уропатија, загуба на бактерицидната активност на простатните секрети при мажите, лошо празнење на мочното кесе предизвикано од пролапс на утерус или цистоцела кај жена, загадување на перинеумот заради фекална инконтиненција при дементни жени, неуромускулни заболувања, како и зголемена потреба од инструментни интервенции и поставување на катетер кај двата пола.

Бидејќи адезивноста на уропатогените бактерии за уроепителот е значајна во патогенезата на на ИУТ, се подразбира дека стареењето е придружено со зголемена склоност на вагиналните, периуретралните, и уроепителните клетки да ги адхерираат бактериите. Во тек на менопаузата и особено подоцна, со намалувањето на продукција на естрогени при жената, вагиналната и интроиталната бактериска флора се нарушуваат со зголемено присуство на уропатогени бактерии.

### **ИУТ кај млада адултна жена со анатомски нормален уринарен тракт**

Повеќето симптоматски дистални и проксимални ИУТ при младите адулти (обично жени) се јавуваат во услови на отсутност на структурни или

функционални абнормалности на уринарниот тракт. Засега не постои задоволително објаснување за оваа зголемена приемчивост при на изглед нормален уринарен тракт. Теоретските претпоставки се: помал степен на уроопструкција, прекумерна дистензија на мочното кесе, дефектни имуни и антиадхерентни механизми, зголемена приемчивост на уроепителните клетки кон адхезивноста на бактериите и факторите кои произлегуваат од начинот на живеење, а ја олеснуваат вагиналната колонизација со уропатогени бактерии.

После повеќе години на интензивни епидемиолошки студии дојдено е до заклучок дека при отсуство на структурни или анатомски дефекти во уринарниот тракт, жените со рекурентен цистит имаат биолошка предиспозиција кон уринарна инфекција како последица на почеста и подолготрајна колонизација на перинеумот, вклучително и периуретралната регија со колиформни бактерии. Во поткрепа на оваа хипотеза се лонгитудиналните студии на периуретралната флора на жени склони кон рекурентни инфекции. Најдено е дека епизодите на бактериурија се придружени или претходени од колонизација на вагиналниот интроитус и периуретралната регија со бактерии од фекалната флора. Освен тоа, помеѓу епизодите на бактериурија, жените и децата со ИУТ имаат поголема преваленца и поголема густина на перинеална колонизација со уропатогени бактерии отколку здравите контроли. Критичкиот биолошки фактор што ја олеснува оваа абнормална колонизација се мисли дека е резултат на зголемената приемчивост на хуманите епителни клетки за бактериска адхеренција.

Бројни испитувања на жени склони кон рекурентни цистити открија можност од генетска детерминација за зголемена приемчивост на епителните клетки на вагиналната, уретралната и букалната мукоза кон *E.coli*. Деталната фамилна анамнеза може да укаже на цврста фамилијарна асоцираност на чести инфекции кај 2 или повеќе женски членови во фамилијата. Студиите, кои се спроведени неодамна, покажаа дека тие жени имаат зголемена густина на нормални уроепителни карбохидратни рецептори за кои се врзуваат уропатогените соеви на *E.coli*.

## **Вагинален резервоар и сексуална активност**

Епидемиолошките студии укажуваат на појава на ИУТ меѓу здрави возрасни луѓе, а кои се во релација со сексуален контакт. Значајно зголемување на дијагнозата ИУТ се јавува во времето на првите сексуални односи кај двата пола. Фреквентниот сексуален однос претставува сигурен ризик фактор за ИУТ меѓу здравите жени. Ефектите може да се механички, како последица на траума и движење на бактериите од вагината или цревата кон уретралниот меатус. Исто така сексуалната активност може да ги трансферира уропатогените бактерии од уретрата на мажот во вагината и обратно.

Кај жените склони на рекурентни инфекции на уринарниот тракт најдени се лесно повисоки вредности на рН во вагината која е колонизирана со колиформни бактерии. Исто така е најдена асоцијација меѓу употребата на контрацептивна дијафрагма и ИУТ, што ја актуелизира улогата на вагината во патогенезата на ИУТ. Всушност дијафрагмата предиспонира кон инфекција преку механичките ефекти, вклучително опструкцијата на

празнењето на мочното кесе; меѓутоа, утврдена е и улогата на паралелната употреба на спермициди и полните односи како ризик фактори. Спермицидите го зголемуваат ризикот од ИУТ со супресија на растот на хидроген пероксидот кој го создаваат лактобацилите во вагината, а со тоа и зголемување на адхерентноста на *E. coli* за епителните клетки. Зголениот рН и загубата на директниот протективен ефект на лактобацилите, ја зголемува колонизацијата на потенцијални уропатогени бактерии. Употребата на кондом, сам за себе, може исто така да го зголеми ризикот за ИУТ. Употребата на интравагинален естриол е со големо клиничко значење во намалувањето на рекурентната бактериурија при постменопаузни жени.

## Вируленција на бактериите при ИУТ

Најдобро се проучени вирулентните фактори на уропатогената *E. coli*. Соевите на *E. coli* кои што предизвикуваат акутен пиелонефрит претставуваат подгрупа на *E. coli* од фекалната флора. Оваа подгрупа бактерии поседува широк спектар на вирулентни фактори, кои делуваат во разните стадиуми на патогенезата; тоа се *адхерентните фактори* (P, тип 1, S, Dг фимбрии); *шоксини* (LPS, hemolysin); *аеробактин*; *инвазивни фактори* и *ошпорносии на серумои*.

## Бактериска адхерентност

Уропатогените *E. coli* колонизираат повеќе места на мукозата при индивидуи кои се склони кон ИУТ. Адхерентноста е регулирана преку специфични интеракции меѓу површинските компоненти на бактеријата (адхезини) и ќелиските рецептори на домаќинот. Адхезините на уропатогената *E. coli* постојат во вид на површински филаментозни органели, наречени пили или фимбрии, или пак во вид на нефиламентозните протеини. Адхезините кои се поврзани со фимбриите на уропатогените *E. coli* се лектини (протеини врзани за карбохидрат) кои ги препознаваат ќелиските гликокоњугати на домаќинот. Лектините на уропатогените *E. coli* придружени на P фимбриите ги препознаваат епитопите во рамките на глобосериите на гликолилипидите. Лектините придружени на S фимбриите ги препознаваат гликокоњугатите со резидуи на сиалична киселина, и типот 1 фимбрии ги врзуваат маноза резидуите врз ТХП, секреторниот IgA и фибронектинот.<sup>23</sup>

### *P* фимбрии

Симболот P е избран заради две причини: (1) *E. coli* со P фимбрии е најчестата причина за акутен пиелонефрит, и (2) глобосериите на гликолилипидите се рецептори за P фимбриите и антигените во системот на P крвната група. Постојат три главни начини со кои е прикажана рецепторната активност на епителните клетки, која се наоѓа во глобосериите на гликолилипидите: (1) Адхезијата е инхибирана доколку *E. coli* претходно се третирани со тие гликолилипиди; (2) покажано е дека гликолилипидите делуваат како рецептори кога ќе се обложат врз инертна површина или врз клетка која нема рецептор-

активни гликолипиди; и (3) адхезијата е зависна од крвната група Р. Клетките од лица од крвната група р, кои немаат глобосерии на гликолипиди, нема да содејствуваат со *E coli* со Р фимбрии.

*E coli* со Р фимбрии се превалентни при пациенти со акутен пиелонефрит, особено кај деца и жени без предиспонирачки нарушувања на уринарниот тракт, но не и кај мажи. *E coli* со Р фимбрии е доминантна како причина за уросепса. При пациенти со некомплицирани уросепса, 100% од изолатите биле со Р фимбрии. Напротив само 50% од пациентите со уросепса, која е комплицирана, биле инфицирани со *E coli* со Р фимбрии.

Рецепторите за Р фимбриите и типот 1 фимбрии се наоѓаат врз епителните клетки на колонот. Покажано е дека *E coli* со Р фимбрии кај лица склони кон рекурентни ИУТ се населени и долго перзистираат во дебелото црево за разлика од другите соеви на *E coli*.

Улогата на Р фимбриите за перзистирањето на *E coli* во уринарниот тракт сеуште не е јасна. Резултатите од студиите се спротивставени. Претежно мислењето дека за перзистирање на *E coli* во уринарниот тракт, Р фимбриите не се неопходни.

Р фимбриите го зголемуваат инфламаторниот одговор на уринарниот тракт. Адхерираните бактерии и адхезин-позитивните Р фимбрии ги стимулираат клетките да секретираат сигнификантно повеќе IL-6 во однос на неадхерираните бактерии или адхезин-негативните Р фимбрии.

### ***Тип 1 фимбрии.***

Типот 1 или маноза-сензитивните фимбријални адхезини ги препознаваат рецепторите што содржат маноза. Рецепторите за тип 1 фимбрии се присутни во разни клетки кај многу специеси. Типот 1 фимбрии ги врзува маноза епитопите врз секретираниите гликопротеини како што се Tamm-Horsfall протеинот и секреторниот IgA. Кога овие супстанции ќе ги обложат уроепителните клетки, тие може да ги снабдат со рецепторни епитопи за бактериската површинска колонизација. Штом се секретираат тие може да ги елиминираат соевите на *E coli* со тип 1 фимбрии и така ја превенираат колонизацијата или инфекцијата.

## **Клинички ентитети на бактериски инфекции на уринарниот тракт**

Бактериските инфекции на уринарниот тракт може да се класираат како *некомплицирани* (се јавуваат кај лица со нормален уринарен тракт) и како *комплицирани* (инфекции кои се јавуваат при лица со анатомски или уролошки аномалности, опструкција, или неодамнешна катетеризација или хируршка интервенција). Најчесто некомплицираниите инфекции на уринарниот тракт се јавуваат кај млади жени, додека комплицираните инфекции на уринарниот тракт се јавуваат и кај двата пола и најчесто се здобиваат во болница.

## **Некомплицирани инфекции на уринарниот тракт**



Неkomplицираните инфекции на уринарниот тракт се јавуваат при пациенти без физиолошки или анатомски абнормалности на уринарниот тракт и при отсуство на неодамнешна уролошка операција или инструментализација. Докази за бактериска инфекција обично се бактериурија, пиурија и при некои случаи хематурија и бактериемија. Типично, неkomplицираните инфекции на уринарниот тракт се класираат како *акуѝен бакѝериски цисѝиѝиѝс* (инфекција на дисталниот уринарен тракт) и *акуѝен ѝцелонефриѝ* (инфекција на проксималниот уринарен тракт). При мажи, неkomplицираните инфекции на уринарниот тракт понекогаш може да се прошират од уринарниот тракт во простатата (*акуѝен ѝпросѝаѝиѝиѝс*) или во епидидимот (*акуѝен еѝидидимѝиѝс*).

## Етиологија

Најчесто неkomplицираните инфекции на уринарниот тракт се јавуваат кај млади жени. Инфекциите понекогаш се јавуваат при препубертентни девојчиња, но инциденцата значајно се зголемува во касната адолесценција и за време на втората и третата декада од животот. Неkomplицираните инфекции на уринарниот тракт се ретки кај мажите, но во последно време е видно дека овие инфекции се јавуваат често кај лица кои немаат циркумцизија, постоење на потенцирана сексуална активност или инфекција со хуман имунодефициентен вирус (ХИВ).

Околу 80% од неkomplицираните инфекции на уринарниот тракт се предизвикани од *Escherichia coli*. *Staphylococcus saprophyticus* предизвикува 10% до 15% од неkomplицираните инфекции на уринарниот тракт при млади жени, особено во тек на летото. *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* и ентерококите понекогаш предизвикуваат неkomplицирана инфекција на уринарниот тракт (2% до 5% од случаите).

## Патогенеза

Акутните неkomplицирани инфекции на уринарниот тракт при жени настануваат од фекалните *E coli*, кои подоцна ги колонизираат вагиналниот интроитус и уретрата. Потоа микроорганизмите асцендираат од уретрата во мочното кесе, а при случаи со акутен пиелонефрит, достигнуваат до бубрезите. За појава на неkomplицирана инфекција на уринарниот тракт значајни се бактериските фактори и факторите од домаќинот. Сексуалниот однос може да ја потенцира миграцијата на бактериите од периуретралната зона во мочното кесе. Употребата на спермициди со дијафрагма исто така се поврзува со зголемиот ризик од инфекции на уринарниот тракт, вероватно заради предизвиканите алтерации на вагиналната флора од спермицидите, доаѓа до засилен раст на *E coli*. Некои жени може да се предиспонирани кон рекурентни инфекции на уринарниот тракт заради тоа што нивните уроепителни клетки имаат зголемен број на рецептори за *E coli*. Оваа карактеристика можеби е генетски детерминирана. Жените кои не се секретори на антигени на АВО крвната група, на пример, е докажано дека се

со зголемен ризик за рекурентни инфекции на уринарниот тракт. Бактериските вирулентни фактори, како што се фимбриите и продукцијата на хемолизин, аеробактин и К (капсуларен) антиген им овозможуваат на уропатогените *E. coli* да се колонизираат и да го инфицираат уринарниот тракт многу поефикасно отколку соевите што ги немаат овие специфични вирулентни фактори.

**Табела 4.** Некомплицирани инфекции на уринарниот тракт

	Жени	Мажи
Микроорганизам	<i>E. coli</i> (80%) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (1%-15%) <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterokoki</i> (2%-5%)	Исти
Годишна преваленца	Циститис, 4-6 милиони случаи Пиелонефрит, 250000 случаи	Редок
Предиспонирачки фактори	Сексуален однос, дијафрагма и спермициди, Рецептори за <i>E. coli</i>	Сексуален однос, ХИВ инфекција Отсутна циркумцизија
Бактериски вирулентни фактори	Фимбрии, продукција на хемолизин, аеробактин, К (капсуларен) антиген	Исти

## Клинички манифестации

Акутниот некомплициран циститис е последица на инфламација на мочното кесе и уретрата. Типични симптоми се *дизурија, фреквентно и ургентно мочање, мочање на мала количина урина, суфраубична болка или болка во долниот дел од абдоменот*. Возможно е да се јави *макроскопска хематурија* или т.н. *облачеста урина*. На преглед, возможна е *суфраубична палпаторна осетливост*. Температура и болка во костовертебралниот агол обично се отсутни. Мажите со акутна инфекција на уринарниот тракт со *E. coli* може да имаат синдром кој наликува на уретрит од негонококно потекло (уретрален исцедок и дизурија).

Акутниот пиелонефрит се карактеризира со *болка во слабината или абдоменот придружена со греска, шемјераиура, пошење, главоболка, гадење, повраќање и малаксалост*. Симптоми за циститис може да се присутни, но не секогаш. На преглед се утврдува температура и осетливост на слабинската регија. Тежината на заболувањето може да биде од лесна до многу тешка форма со *грам негативна септикемија и некролизирани интратенални или перитенални апсцеси*. Околу 20% од пациентите со акутен некомплициран пиелонефритис имаат бактериемија.

## Диференцијална дијагноза

Потребна е диференцијална дијагноза на акутниот бактериски циститис од другите генитални инфекции кои исто така се манифестираат со дизурија, меѓу кои е најчест *вулвовагинитисот* (*Trichomonas vaginitis*, бактериска вагиноза), или од *сексуално пренесени инфекции* кои ги зафаќаат уретрата и цервиксот (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoe*, *Herpes simplex* вирус инфекција). Карактеристично, бактерискиот циститис започнува одеднаш и предизвикува мултипни уринарни симптоми (дизурија, фреквентност, ургентност и макрохематурија), додека уретритот предизвикан од сексуално пренесени патогени организми се карактеризира со поблаги симптоми, почнува постепено, и се изразува со дизурија без други симптоми. Иако дизуријата може да биде доминантната тегоба, повеќето жени со вагинитис имаат и други симптоми, кои ја сугерираат дијагнозата, како што се вагинален исцедок, вагинален непријатен мирис. Присуството на *макроскопска хематурија недвосмислено укажува на бактериски циститис и не се наоѓа при жени со вагинитис или уретритис предизвикан од сексуално пренесени агенси*.

Акутниот пиелонефритис мора да се одвои од други интраабдоминални состојби кои се јавуваат кај млада жена, како што се пелвичните инфламаторни заболувања, апендицитис, ектопична бременост и руптура на оваријална циста.

## Дијагноза

Дијагнозата на акутниот циститис може да се потврди со *микроскопски преглед на урината и со уринокултура*. Скоро сите жени со акутен циститис имаат *пиурија* на микроскопски преглед. Освен тоа, повеќе од 50% од заболените жени може да имаат микроскопска хематурија. Културата на урина од среден млаз ќе го открие бактерискиот агенс кој е одговорен за заболувањето, при една третина од случаите бројот на колониите ќе се движи од  $10^2$  до  $10^4$  во милилитар. Бацилуријата, кога се определува преку анализа на урината или со боење по Грам, или и со двете, ќе биде негативна за грам-негативни бацили кај случаите со вака мал бактериски број. Оттука, негативните анализи на урината и боењето по Грам, не исклучуваат акутен бактериски циститис при болни кои се карактеризираат со мал број на колонии.

При акутниот пиелонефритис, анализата на урина скоро секогаш открива пиурија, и при повеќето случаи може да се утврди бактериурија со преглед на седиментот на урината или со боење по Грам. *Уринокултурата ќе го дијагностицира инфективниот микроорганизам, додека хемокултурата е позитивна при 20% од пациентите. Леукоцитните цилиндри ќе се откријат во примерок од свежа урина; наодот на вакви цилиндри недвосмислено ја поткрепуваат дијагнозата акутен пиелонефритис*.

## Лекување

Жените со *акутен, некомплициран циститис* треба да се лекуваат со 3-дневно давање на trimethoprim (200 mg два пати дневно по орален пат),

trimethoprim-sulfamethoxazole (160/800 mg два пати дневно, орално), ciprofloxacin (250 до 500 mg два пати дневно, орално), norfloxacin (400 mg два пати дневно, орално) или ofloxacin (200 mg два пати дневно, орално). Терапијата со *single доза* е проследена со зголемена рекурентност и не се препорачува. Честата појава на резистентност *in vitro* кон ampicillin, amoxicillin и првата генерација на цефалоспорини ја ограничува нивната рутинска примена. Овие лекови, меѓутоа, се лекови на избор за третирање на циститисот во тек на бременост. Пациентите при кои почетното три дневно лекување не покажува резултат, треба да се третираат со еден од претходно изнесените лекови во тек на уште 7 дена. Жените со мултипли неодамнешни инфекции треба да се третираат во почетокот со 7-дневен режим со norfloxacin, ciprofloxacin или ofloxacin бидејќи не е веројатно одговорната бактерија да е резистентна кон овие антимицробни лекови.

Пациентите со *акуџен пиелонефриџис* може да се третираат во амбулантски услови доколку немаат наузеа или повраќање, не се дехидрирани, немаат септикемија и се со сигурна дијагноза. Сите други пациенти со акутен некомплицирани пиелонефриџис, вклучително и бремените жени, треба да се хоспитализираат за иницијација на терапијата. Амбулантскиот третман се состои од 14-дневна кура со trimethoprim-sulfamethoxazole, trimethoprim сам, ciprofloxacin или ofloxacin. За хоспитализирани пациенти се започнува со парентерална терапија. Зависно од сензитивноста на предизвикувачите што го предизвикуваат акутниот некомплицирани пиелонефриџис се даваат венозно trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, ciprofloxacin, ofloxacin или трета генерација цефалоспорини, се додека не се јават знаци за подобрување. При повеќе од 80% од пациентите вакво подобрување ќе настане за 72 часа, кога ќе се продолжи со орална терапија во домашни услови. Не постојат докази дека подолготрајна терапија е потреба за пациентите кои имале позитивна хемокултура.<sup>24</sup>

## Прогноза

Акутниот некомплицирани циститис поволно реагира на антимицробниот режим при повеќе од 90% од случаите. Десет до 15% од болните не покажуваат ефект на почетниот третман, но успех се постигнува со подолготрајна терапија. При 20% од жените со акутен некомплицирани циститис, се јавува склоност кон честа рекурентност, еднаш месечно или еднаш на секој втор месец. Епизодите на акутен циститис, па истите и да се фреквентни, не предизвикуваат долготрајни секвели.

Акутниот некомплицирани пиелонефриџис исто така поволно реагира на терапијата при повеќето болни. Неуспехот од антимицробната терапија може да укаже на инфекција предизвикана од резистентен микроорганизам, анатомска аномалност или опструкција на уринарниот тракт. Евалуацијата со ултрасонографија или екскреторна урографија се наложува за да се откријат такви аномалности и истите уролошки да се третираат. При некои жени со акутен пиелонефриџис, може да се јават интратенални или перитенални апсцеси и може да не реагираат на антимицробната терапија. Во вакви случаи е потребна перкутана дренажа или хируршка интервенција. Акутниот пиелонефриџис при возрасни по правило заздравува без бубрежни лузни и без знаци за нарушување на бубрежната функција. Кај девојки, акутниот

пиелонефритис може да биде проследен со појава на бубрежни лузни, но дури и при вакви случаи бубрежната функција обично е нормална.

## Превенција

Кај жените кои се склони кон рекурентни епизоди на циститис, малите профилактички дози на антимикробни лекови ја намалуваат инциденцата на рекурентните инфекции скоро до нула. Успешните пристапи користат режими од примена на trimethoprim (100 mg) еднаш или три пати неделно, trimethoprim-sulfamethoxazole (1/2 таблета дневно) или nitrofurantoin (100 mg дневно). При жени кај кои рекурентната инфекција е поврзана со полово општење, лекот да се дава после половиот однос, а не според претходната дневна шема. Микцијата после полниот однос е од корист бидејќи ја намалува појавата на инфекција на уринарниот тракт. Доколку користењето на дијафрагма или спермицид е поврзано со рекурентноста на инфекцијата се наложува примена на алтернативни контрацептиви.

**Табела 5.** Профилакса на рекурентните ИУТ

секој ден или секој втор ден	Trimethoprim 100 mg
половина таблета секој ден	Trimethoprim-sulfmethoxazole
секој ден	Nitrofurantoin 100 mg
посткоитално	Некој од погорните

## Комплицирани инфекции на уринарниот тракт

Комплицираните инфекции на уринарниот тракт се јавуваат во услови на уролошко нарушување како последица на анатомски аномалности, опструкција, функционални нарушувања, инструментација, калкули или катетеризација. Инфекциите во тек на бременост може да се прифатат како комплицирани, бидејќи бременоста предизвикува хидроуретер, проширување на мочното кесе и уринарна стаза.

## Етиологија и инциденца

Комплицираните инфекции на уринарниот тракт може да се јават во секое време од животот. Уринарните инфекции кај *новородениите и малиите деца* често се јавуваат при присутни анатомски аномалности на уринарниот тракт. Иако овие инфекции се ретки и зафаќаат помалку од 1% од малите деца, нивното откривање наложува уролошко испитување за навремено корегирање на анатомската аномалност. Комплицираните инфекции на уринарниот тракт најчесто се јавуваат при *посетарите лица* (мажи и жени). При мажите појавата на инфекциите на уринарниот тракт е помала од 1% се до возраст од 50 до 60 години, кога доаѓа до хипертрофија на простатата и појава на опструкција, што наложува примена на уролошки дијагностички процедури и инструментација.

Освен староста на пациентот, хоспитализацијата заради други заболувања често наложува катетеризација на мочното кесе и можност од нозокомијална инфекција на уринарниот тракт. Повеќе од 10% од хоспитализираните пациенти имаат пласиран уринарен катетер, а околу 20% од тие со пласиран катетер развиваат бактериурија. Така *ка̀тетер-асоциранѝе инфекции на уринарниот тракт* опфаќаат околу 40% од сите нозокомијални инфекции. Освен тоа, уросепсата секундарна на катетер-асоцираната бактериурија е најчестиот извор за грам-негативна бактериемија при хоспитализираните пациенти.<sup>25</sup>

Спектарот на бактериски специеси кои ги предизвикуваат комплицираните и хоспитално аквирираните инфекции на уринарниот тракт е многу поширок отколку инфекциите здобиени надвор од болница. Иако *E. coli* и понатаму е најчестиот микроорганизам, повеќе други *enterobacteriaceae*, како *P. mirabilis*, други *Proteus* специеси, *Providencia*, *Serratia*, *Klebsiella* и *Pseudomonas*, предизвикуваат комплицирани инфекции на уринарниот тракт. Освен тоа, ентерококите се многу почести во однос на некомплицираниите инфекции на уринарниот тракт. *Staphylococcus aureus* исто така може да биде предизвикувач на вакви инфекции.

## Патогенеза

*О̀сиррукцијата на уринарниот тракт* или други функционални *абнормалности* на уринарниот тракт ја оштетуваат нормалната способност на мочното кесе да ги елиминира бактериите. *Инструментацијата* на уринарниот тракт, *особено катетеризацијата*, претставуваат врата за навлегување на бактериите, а исто така се причина за отежната ерадикација на бактериите со антимикробните лекови. *Везикоуретералниот рефлукс* го олеснува асцендирањето на бактериите од мочното кесе кон бубрезите со предизвикување на пиелонефритис.

## Клинички манифестации

Клиничките манифестации на комплицираните инфекции на уринарниот тракт може да бидат од *асимптоматска бактериурија* до *грам-негативна сејса*. Повеќето катетер-асоцираните инфекции на уринарниот тракт остануваат асимптоматски и не предизвикуваат клинички манифестации. Слично, асимптоматска бактериурија, која не е асоцирана со катетер, е честа појава кај старите лица. При некои пациенти, комплицираните инфекции на уринарниот систем се манифестираат или со синдром на акутен циститис или со манифестации на акутен пиелонефритис. Главна карактеристика на овие епизоди на комплицирани инфекции е *послаб одговор на антимикробната терапија и тенденцијата да се повторуваат*. Додатно, при овие инфекции се открива *поширок спектар на каузални агенси*. При хоспитализирани болни со *температура, хипотензија и знаци за сејшикемија*, кои се јавиле одеднаш, *секогаш треба да се помисли дека изворот на инфекцијата е уринарниот тракт* па дури и да нема уринарни симптоми. Ова особено е можно кај пациенти за кои се има податок за неодамнешна инструментација или катетеризација.

## Диференцијална дијагноза

Во диференцијално-дијагностичка постапка се земаат во предвид истите состојби кои се опишани при некомплицираниите инфекции на уринарниот тракт. При хоспитализирани пациенти со септикемија, уросепсата мора да се диференцира од другите потенцијални извори на бактериемија. Постојењето на скорешна инструментација или катетеризација и докажана бактериурија и пиурија, недвосмислено сугерираат уросепса.

## Дијагноза

Како и при некомплицираниите инфекции на уринарниот тракт *микроскопскиот преглед на урина и уринокултура* се користат за утврдување на присутност на инфекција. Асимптоматската бакетриурија се дијагностицира со најмалку две урокултури, при што бројот на бактериите треба да биде еднаков или поголем од  $10^5$  во милилитар. Зависно од клиничката слика, се користат *комјутеризирана шомографија, скен, ултрасонографија* или *венозна шелографија* за да се утврди природата на уролошката абнормалност или опструкција. Овие процедури исто така може да бидат од корист за дијагностицирање на фокални инфекции, како на пример перинефритичен и интратенален апсцес.

## Лекување

Асимптоматската бактериурија при пациент со постојан катетер, како и асимптоматската бактериурија при стари, некатетеризирани пациенти, не треба задолжително да се третираат со антимикробни лекови. Ќе се започне со лекување само доколку се јават клинички знаци за инфекција на уринарниот тракт, или во специјални околности, при пациенти со неутропенија или со бубрежен трансплантат или при постоење на колонизација со бактерии што ја разложуваат уреата (*Proteus mirabilis*) и може да бидат причина за формирање на литијаза. Асимптоматската бактериурија мора секогаш да се третира при бремена жена заради големиот ризик од асцендирање на инфекцијата со појава на компликации кај мајката и кај плодот.

Селекцијата на антимикробните лекови за третман на симптоматските комплицирани инфекции на уринарниот тракт мора да го земе во предвид широкиот спектар на специеси кои ги предизвикуваат овие инфекции, како и степенот на тежината на болеста. За септикемија која се јавува кај хоспитализирани болни, парентералната терапија со лекови од широк спектар мора да се започне се додека не се идентифицира инфективниот организам. Иницијално се даваат лекови со широк спектар кои во себе ги вклучува ентерококите и псеудомонасот. Прифатливи се пристапите кои вклучуваат примена на ампицилин плус гентамицин, имипенем-циластатин или трета генерација на цефалоспорини со антипсеудомонас активност. Штом каузативниот микроорганизам ќе стане познат, антимикробната терапија ќе

се насочи кон инфективниот микроорганизам. Пациентите со комплицирана инфекција на уринарниот тракт од полесен степен може да се лекуваат во амбулатски услови со еден од поновите флуорокинолони по орален пат. Траењето на терапијата за комплицираните инфекции на уринарниот тракт може да биде од 7 до 21 ден, зависно од клиничката слика.

## **Прогноза**

Комплицираните инфекции на уринарниот тракт се склони да рецидивираат се додека не се корегира анатомскиот или функционалниот дефект, кои се во основата на инфекцијата. При пациентите со постојан катетер епизодите на бактериурија и уринарна инфекција продолжуваат и покрај третманот на поедините инфекции. Инфекциите предизвикани од *Pseudomonas* и енетерококи особено се склони да рецидивираат. Хроничните и рекурентните инфекции на уринарниот тракт може да предизвикаат супуративни секвели или да доведат до загуба на функционалното бубрежно ткиво со последично нарушување на бубрежната функција.

## **Превенција**

Стерилната инсерција и одржувањето на систем на затворен катетер, ја намалува инциденцата на катетер-асоцираните инфекции на уринарниот тракт. Особено, јункцијата меѓу дисталниот крај на катетерот и колекторниот систем треба да бидат затворени; секогаш треба да се води сметка дренажата да биде во правец на земјината тежа и да се користи стерилна техника кога урината треба да се издренира од колекторното кесе. Антимикробната профилакса е без вредност при пациенти кои се со хронична катетеризација или при повеќето болни со интермитентна асимптоматска бактериурија. Антимикробна терапија треба да се користи за да се ерадицира бактериуријата, пред пациентите да одат на уролошка интервенција; ваквата профилакса треба да се примени дури и кога нема бактериурија, бидејќи ваквата профилакса ги превенира постоперативните инфекции на уринарниот тракт, како и уросепсата.

## **Проксимални инфекции на уринарниот тракт**

### **Бактериски пиелонефритис**

Општо е прифатено дека повеќето бактериски инфекции на уринарниот тракт настануваат по асцендентен пат. Иако хоспитално здобиените инфекции кои се асоцирани со катетри или инструментација може да се пренесат директно од еден на друг пациент, сепак ИУТ најчесто се од бактерии кои се



колонизирани во цревата на пациентот. Повеќе од 80% од сите ИУТ се предизвикани од *E. coli*. Меѓутоа, помалата фреквенца на инфекции со специеси како што се *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, и *Pseudomonas* се зголемува скоро секогаш кога пациентите ќе бидат изложени на инструментација или катетеризација.

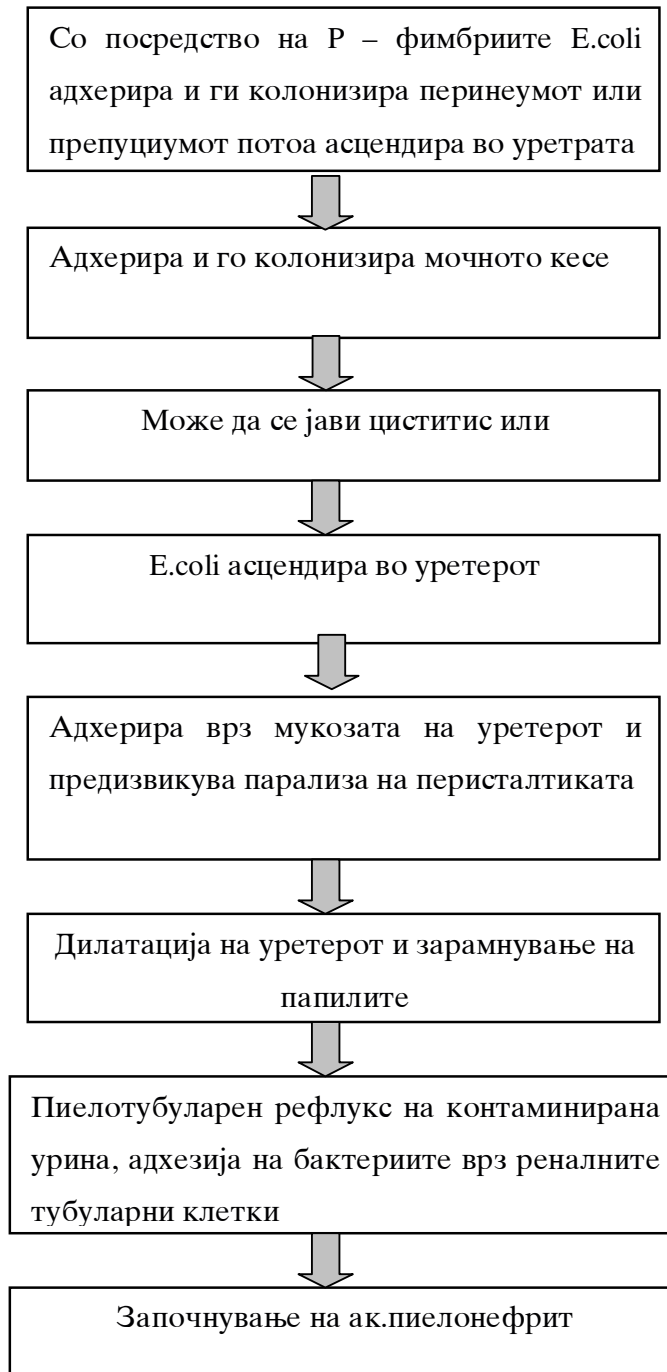
*E. coli* мора да го колонизира перинеумот или препуциумот пред да предизвика асцендентна инфекција. После колонизацијата во разни временски периоди, бактеријата асцендира и се колонизира во мочното кесе. Бактериската адхезија за мукозата на мочното кесе на бактериите им дава време да достигнат критичка концентрација, која е потребна за да предизвикаат инвазивно заболување. Одговорот на домаќинот се состои во тоа да доаѓа до одлепување на површинските слоеви на уромукоид и клетки за кои се адхерирани бактериите.

Кога одговорот на домаќинот не е доволен или пат бактериите се со висока вирулентност, настапува појава на болест. Р фимбриите на *E. coli* се еден од маркерите за вирулентност. Р фимбриите, влакнести додатоци на бактериите, се наречени така заради нивната асоцираност со пиелонефритот и заради тоа што нивен специфичен рецептор е гликолипид од Р крвната група за кој тие адхерираат. Така, иако само 10% до 15% од сите соеви на *E. coli* што предизвикуваат инфекција на уринарниот тракт се со Р фимбрии, 70% до 100% од сите случаи на неопструктивни пиелонефритиси се предизвикани од *E. coli* со Р фимбрии. Р фимбриите не се единствениот значаен фактор, туку и продукцијата на хемолизин и аеробактин, како и резистенцијата кон бактерицидната активност на серумот, исто така учествуваат во појавата на пиелонефритис. *E. coli* со Р фимбрии, наспроти тие без фимбрии или со тип 1 фимбрии, изгледа се нефропатогени.

Штом ќе настани колонизација на уретерот, вообичаениот проток на урината низ тубите ја овозможува адхезијата на бактериите. Причината за тоа е што иако протокот на урината низ тубите е ламинарен во центарот, во периферијата, заради фрикцијата, тој е турбулентен. Ова е еквивалентно на не-проток. Бактериите што се во центарот на уретералниот лумен ќе бидат отстранети надвор, додека тие што се блиску (или се прилепени) до ѕидот не се зафатени од протокот. Освен тоа, ако бактериите се со Р фимбрии тие може да адхерираат за специфичните уроепителни гликолипидни рецептори.

Тесна асоцираност помеѓу уроепителот и бактериите, овозможува делување на ендотоксинот, хемолизинот и на другите сеуште непознати фактори врз околните клетки. Навистина, колонизацијата овозможува ендотоксинот да доведе до парализа на уретерот со што перисталтиката е прекината после настапување на инфекцијата. Иако конусната форма на бубрежните папили го превенира интратеналниот рефлукс дури и кога притисоците се многу високи, уретерната опструкција ги зарамнува папилите и овозможува интратенален рефлукс на инфективна урина. Мајмуните и луѓето имаат специфични гликолипидни рецептори за *E. coli* со Р фимбрии, кои може да посредуваат во адхерирањето на бактериите врз бубрежните тубуларни клетки. Нивното значење во иницијацијата на болеста е докажано со фактот дека имунизацијата со пурифицирани Р фимбрии ги превенира акутниот и хроничниот пиелонефритис. Патогенезата на акутниот пиелонефритис предизвикан од *E. coli* е прикажан на Фиг. 1.

**Фигура 1.** Фактори вклучени во иницијацијата на асцендентниот пиелонефритис предизвикан од *E.coli* со P- фимбрии



Штом бактеријата ќе достигне до бубрежното ткиво одговорот на домаќинот е да ја ерадицира бактеријата. Овој одговор може исто така да го оштети и домаќинот. На пример, ендотоксинот ги активира цитокините, кои доведуваат до акутен инфламаторен одговор. Медијатори на инфламаторниот одговор се TNF (tumor necrosis factor) и други цитокини особено интерлеукин-1 и интерлеукин-6. Активацијата на комплементот се јавува после една минута откако бактериските антигени ќе достасаат до бубрежните тубули. Адхезијата на гранулоцитите за ендотелот е посредувана од леукоцитните адхезивни молекули како што се CD11 и CD18. Овие делуваат хемотактички и доведуваат до адхезија на леукоцитите за епителот, а потоа истиот го пенетрираат за да достигнат до инфективниот агенс. Овој настан може да биде проследен со оштетување, бидејќи аглутинацијата на леукоцитите доведува до аглутинација на тромбоцитите, што има за последица опструкција на калипарите со исхемија и смрт на клетките.

Иако фагоцитозата на бактериите е значајна за отстранување на бактериите, таа може да биде исто така опасна за домаќинот. Активацијата на фагоцитозата од бактериите доведува до дегранулација, ослободување на лизозоми и ослободување на супероксид и други слободни радикали. Оваа каскада ги убива бактериите, но во исто време доведува до ослободување на вакви токсични радикали на површината на фагоцитот. Така слободните супероксидни радикали или нивните метаболити, како што се хидроген пероксидот, хидроксилниот радикал или кислородот може да ги оштетат околните тубуларни клетки.

Погоре изнесеното укажува дека нашите обиди за превенција на бубрежното оштетување од бактериската инфекција, мора да се спроведат во раните фази. Превенцијата на бактериската инфекција и раниот ригорозен третман на веќе еднаш утврдената инфекција, се основни мерки со кои ќе ја сочуваме бубрежната функција. Бидејќи бактериската адхезија претставува иницијална стапка во развојот на пиелонефритис, имунизацијата против маноза-резистентните фимбрии може во иднина да биде важна превентивна мерка. Третманот на веќе присутна бубрежна инфекција мора да биде брз и ригорозен. Мора да се користат антибиотици кои ќе ја намалат автоксичноста на инфламаторниот одговор без да интерферираат со нивната значајна улога за бактериската ерадикација. Иницијалната терапија на акутниот пиелонефритис треба да биде комбинација на пеницилин и aztreonam или аминогликозид, се додека не се добијат резултатите од урокултурата и сензитивноста, после што може да се користат специфични антибактериски лекови. Во рок од 24 часа треба да се исклучи уретерална опструкција со ултрасонографија, бубрежен скен или интравенозна урографија. Опструкцијата треба да се отстрани или со перкутана нефростома, хируршка терапија или со инсерција на уретерален катетер цистоскопски. Ако не се најде опструкција, се продолжува со парентералната терапија се додека пациентот стане афебрилен и наредните 48 часа. Во тоа време се продолжува со орален третман уште околу 2 недели. Доцнежна евалуација со цистографија е индицирана кај децата со цел да се исклучи везикоуретерален рефлукс.

## **Бубрежни апсцеси**

Бубрежните апсцеси претставуваат колекција на пурулентен материјал во бубрежниот паренхим. Пред употребата на антимикуробните лекови, 80% од апсцесите биле предизвикани од грам-позитивни микроорганизми, по хематоген пат. Денеска повеќето апсцеси се предизвикани од грам-негативни бактерии кои асцендирале од дисталните инфекции на уринарниот тракт. Повеќе од две третини од грам-негативните апсцеси се асоцирани со бубрежна калкулоза или претходно бубрежно заболување.

**Клинички манифестации.** Пациентите имаат знаци и симптоми слични како и при пиелонефритисот, како што се температура и болка во слабината, кои не реагираат на применетата адекватна терапија. Пациентите со апсцес предизвикан по хематоген пат може да имаат мултипни кожни карбункули. Физикалниот преглед може да открие абдоминална маса.

**Дијагноза.** Сите пациенти со пиелонефритис имаат пиурија и позитивна уринокултура. При бубрежен апсцес тоа не е случај. Околу 30% од пациентите со бубрежен апсцес имаат нормален наод при анализа на урината, бидејќи не постои комуникација меѓу апсцесниот кавум и колекторниот систем. Хематогените апсцеси се многу почести. Кај овие апсцеси во уринокултурата нема раст на бактерии бидејќи инфекцијата не започнува во уринарниот тракт.

Клиничкото сомнение за бубрежен апсцес наметнува потреба од примена на методи со кои ќе се прикаже апсцесот. *Компјутеризираната томографија* овозможува сигурна дијагноза на бубрежните апсцеси и таа е дијагностички тест од прв ред. Иницијалните наоди на компјутеризираната томографија откриваат добро ограничени ареи со намалена атенуација. Прогресијата на инфламацијата често доведува до појава на фокална циркуларна маса со мала атенуација со добар приказ на инфламирањето кој е со лесно зголемена атенуација, феномен кој е наречен *знак на џрсиен*.

Иако компјутеризираната томографија е најсигурна метода на приказ, *ултрасонографијата* е најбрза и најевтина метода за дијагноза на оваа лезија. Дијагностичката вредност е над 75%. Зависно од стадиумот на развој, наодите од ултрасонографијата може да варираат од солидна маса со ирегуларни рабови и лесно намалена ехогеност до ликвиден стадиум со ирегуларни рабови и хипоехоген или анехоген центар. Со зголемувањето на некротичните маси, ехогеноста се зголемува. Диференцијално дијагностичките тешкотии за разграничување од тумор на бубрег се разрешуваат со компјутеризирана томографија или со ангиографија.

**Лекување.** Адекватната антимикуробна терапија е круцијално значење. Антимикуробните лекови со широк спектар (на пр. гентамицин, ампицилин, и клиндамицин) треба во почетокот да се аплицираат, ако нема идентификација на предизвикувачот со култура. Ако се процени дека причината е кожна стафилококна инфекција во антимикуробната терапија треба да се вклучи антистафилококен антибиотик (oxacillin, nafcillin). Долги години класичниот третман се состоеше во инцизија и дренажа на апсцесот. Меѓутоа неодамнешните искуства покажаа дека употребата на венозни антимикуробни лекови во големи дози и внимателната опсервација може да ја одбегнат хируршката интервенција. Перкутаната дренажа претставува друг ефективен

начин на лекување, бидејќи апсцесот не е вискозна течност и поради тоа лесно може да се дренира преку дренажните туби. Хирушкото лекување останува како можност за пациенти при кои конзервативната терапија останала без успех.

**Прогноза.** Повеќето пациенти може да бидат комплетни излекувани.

## Перинефритичен апсцес

За разлика од реналните апсцеси кои се наоѓаат во бубрежниот паренхим, перинефритичниот апсцес се наоѓа околу бубрегот и е обвиткан со бубрежната фасција. Иако тие обично настануваат со руптура на бубрежен апсцес, исто така може да потекнуваат од места надвор од бубрезите како што се колонот или панкреасот, а една третина од случаите настанува по хематоген пат, обично од кожни инфективни лезии.

**Патогенеза.** За подобро да се разбере природната прогресија на оваа болест важно е да се познава ретроперитонеалната анатомија. Бубрезите се наоѓаат во Gerota фасцијата. Апсцес што пенетрира надвор од бубрежната капсула, а при тоа се наоѓа во Gerota фасцијата се вика *периренален апсцес*, а ако е надвор од оваа структура се нарекува *параренален*. Предната страна на периреналниот простор е постериорниот париетален перитонеум.

Повеќето периренални и параренални апсцеси настануваат со директно ширење на бубрежната инфекција и се предизвикани од грам-негативни бактерии. Реналната инфекција обично е комплицирана со бубрежни каменчиња или уринарна опструкција. Пред употребата на антимикробните лекови при третманот на кожните инфекции, повеќето од овие апсцеси беа припишувани на хематогено ширење на грам-позитивни бактерии. Други причини се: ширење на инфекцијата од гастроинтестиналниот тракт, прекумерна употреба на венозни лекови и на вертебрален остеомиелитис.

**Клинички манифестации.** Класично периреналните и парареналните апсцеси се придружени со температура, науzea и повраќање, анорексија, загуба на тежина, и болка во слабините. Симптоми на дистална уроинфекција се јавуваат при повеќе од 40% од болните, и околу половина од пациентите се со палпабилна абдоминална маса.

**Дијагноза.** Повеќето пациенти имаат абнормален наод при преглед на урината и позитивна уринокултура. Меѓутоа, 30% од пациентите со периренални и параренални апсцеси имаат негативна уринокултура заради отсутна комуникација на апсцесот со колекторниот систем.

*Компјутеризираната томографија* е најсигурната дијагностичка метода. Наодите се слични како при бубрежниот апсцес. Меѓутоа, со ширењето надвор од бубрегот, компјутеризираната томографија покажува поместување или деструкција на околните структури. Исто така треба да се одбележи дека приказот со компјутеризирана томографија е со голема дијагностичка вредност за емфизематозниот пиелонефритис предизвикан од ренални и периренални уропатогени бактерии што создаваат гасови. Ткивниот гас или неговата акумулација во колекторниот систем може да бидат распознаени.

*Ултрасонографијата* ќе покаже различни сонографски слики од скоро аехогена маса која го поместува бубрегот до ехогена колекција која е во врска со нормалната ехогеност на периреналното адипозно ткиво. *Иниравенознајта џиелографија* покажува абднормалности при околу 80% од случаите.

**Лекување.** Третманот на периреналниот и паранефритичниот апсцес захтева агресивна терапија. За разлика од бубрежните апсцеси, кои обично реагираат на антимикуробната терапија, овие апсцеси секогаш треба да се лекуваат со хируршка дренажа, а често и со нефректомија. Веднаш штом се постави дијагнозата се започнува со антимикуробна терапија од широк спектар. Се даваат аминокликозиди за грам-негативните бактерии и ампицилин за грам-позитивните. Доколку постои сомение за анаероби се дава клиндамицин. Штом пациентот ќе се стабилизира се започнува со подготовката за хируршка интервенција. Иницијално се врши инцизија и дренажа, бидејќи голем број од пациентите се премногу тешки за да може да толерираат долга и комплицирана хируршка интервенција.

**Прогноза.** Бубрегот може да биде сочуван ако е со задоволителна функција (напр.со скен или со ултрасонографија). Меѓутоа, ако бубрежната функција е отсутна или тешко нарушена од опструкција со калкули, бубрегот треба да се извади.

## **Ксантогрануломатозен пиелонефритис**

Ксантогрануломатозниот пиелонефритис е атипична форма на бубрежна инфекција која се карактеризира со целуларен инфилтрат на мононуклеарни макрофаги исполнети со липиди, т.н. *џенесџи клеџки*. Макроскопски тоа е тврда, лобулирана, темно-жолта маса, која тешко се диференцира од карцином на бубрегот.

**Патогенеза.** Се смета дека е последица на комбинација од повеќе фактори. Примарната опструкција на уринарниот тракт комплицирана со инфекција е основниот фактор, кој доведува до деструкција на ткивото и колекција на липиден материјал во хистиоцитите. Други дополнителни фактори се венска опструкција, хеморагија, абнормален липиден метаболизам, блокада на лимфниот ток и бубрежна исхемија. При најголемиот број од случаите ксантогрануломатозниот пиелонефритис е унилатерален и може да се открие како зголемен нефункционален бубрег придружен на опструктивна уропатија секундарна на калкулоза. Процесот е обично дифузен, но може да биде и сегментален особено кај деца.

**Клинички манифестации.** Пациентите со ксантогрануломатозен пиелонефритис се жени меѓу 4-та и 6-та деценија од животот. Тие имаат хронични симптоми во вид на слабинска болка, температура, треска, слабост и уросепса. Слабинска осетливост и палпабилна маса во слабините се присутни при околу половина од пациентите, а симптоми поврзани со микцијата при околу една третина.

**Дијагноза.** Близу 70% од пациентите имаат позитивна уринокултура. *E. coli* и *Proteus mirabilis* се најчестите патогени бактерии, а потоа останатите грам-негативни специеси и *Staphylococcus aureus*. Десет проценти од уринарните култури се со миксна флора, а 30% се стерилни. Високиот процент на стерилни урокултури се должи најчесто на претходно даваната антимикуробна терапија.

Хепатална дисфункција, која се манифестира со зголемена алкална фосфатаза, протромбинско време и индиректен билирубин, како и хепатомегалија, се јавуваат при 20% до 40% од пациентите.

Дијагнозата се поставува со венозна урографија и компјутеризирана томографија. при 50% до 80% од случаите. Ултрасонографијата ќе покаже зголемени бубрези и калкули.

**Диференцијална дијагноза.** Повеќето од наодите може да укажуваат на бубрежен карцином или туберкулоза; наодот на инфекција на уринарниот тракт и калкули се главните клинички манифестации со кои се одвојуваат горните состојби.

Компјутеризираната томографија е најкорисна за диференцијација на ксантогрануломатозниот пиелонефритис од бубрежен карцином.

**Лекување.** Сепсата ефективно се третира со соодветни антимикуробни лекови, но тие не го лекуваат ксантогрануломатозниот пиелонефритис. Ефективен третман е ицизијата на инфицираното ткиво. При повеќето случаи е потребна нефректомија. Парцијална нефректомија се врши при ограничени фокални лезии.

## Бременост и инфекција на уринарниот тракт

Инфекциите на уринарниот систем се чести во тек на бременоста<sup>8</sup>. Бактериските причинители се истите уропатогени бактерии кои најчесто се среќаваат при некомплицирани инфекции на уринарниот тракт (*E. coli*, други грам негативни ентерични бактерии, *Staphylococcus saprophyticus*, и ентерококи). Мал број на стрептококи од групата А, дифтероиди и лактобацили може да бидат причина преку контаминација со вагиналните секрети. Асимптоматска бактериурија се јавува при околу 2% до 6% од здравите жени рано во бременоста и расте за околу 1% во текот на бременоста. Преваленцата се зголемува со бројот на бременостите и возраста, а е повисока при жени со дијабетес и при жени со претходна инфекција на уринарниот тракт. Ризикот од акутен пиелонефритис во тек на подоцнежните месеци од бременоста изнесува од 20% до 60%. Лекувањето на бактериуријата е ефикасно во превенирањето на пиелонефритот и го намалува ризикот од раѓање на деца со мала тежина за околу половина.<sup>26</sup>

## Приемчивост кон инфекција

Повеќето жени бактериуријата ја имаат стекната уште пред бременоста. Застапеноста на бактериуријата при бремена жена е слична како и при небремените со слични ризик фактори. Околу 37% до 57% од школските девојчиња со бактериурија развиваат инфекции на уринарниот тракт во тек на бременоста. Додатни 1% од инфекциите се јавуваат во тек на бременоста. Ризикот од појава на бактериурија се зголемува со напредувањето на бременоста, достигнувајќи го максимумот меѓу 9 и 17 гестациона недела.

## Пиелонефритис при бременост

Акутниот пиелонефритис има склоност да се јави во тек на касните стадиуми на бременоста, обично во последниот триместер. Карактеристично, пациентката е со *висока ѓемјераиура, леукоцитиоза и болка во косиоверијебралниот агол*. Бактериемијата е честа, а компликациите се мали доколку пациентката се лекува со ефективна терапија. Од особено значење е присуство на уролошка аномалност, но и од присуство на ризици што ги носи самата бременост како токсемија, хипертензија, прематурност и перинатален морталитет. Пред да се воведат сулфонамидите, пиелонефритисот во бременост бил придржен со сепса, предвремено раѓање и при некои жени, со хроничитет, перзистентни бубрежни болки и подоцна со појава на уролитијаза. Главно бубрежно оштетување е *намалена концентрирациона способност на урината*, додека хипертензијата, бубрежната слабост и смртта се ретки доколку не постои во основата претходна бубрежна болест. Сега, антимицробната терапија е толку ефективна што скоро сите болни со некомплицирани пиелонефритис стануваат афебрилни за неколку дена.<sup>27</sup>

Раното детектирање и промптното лекување на бактериуријата во бременост се ефикасни во превенирањето на пиелонефритисот. Така годишната инциденца на пиелонефритисот во бременост опадната е од 1.8% на 0.6%.

## Предиспонирачки фактори

Факторите кои ги предиспонираат бактериуричните жени кон пиелонефритис во бременост се во релација со анатомските и физиолошките промени во бубрезите и уринарниот тракт во тек на бременоста. Уретерите се дилатираат над уретеровезикалната јункција, а мочното кесе се изместува нагоре и напред од зголемениот утерус. Бубрежниот крвен проток и гломеруларната филтрација се зголемуваат за околу 30% до 40% во тек на бременоста, а бубрезите се лесно зголемени и хиперемични. Уринарниот проток е спор, а мочното кесе комплетно не се празни. Резидуалната урина се зголемува од околу 3 ml при антенаталните пациенти до средно 33 ml 2 дена после спонтаното породување. Значајно е да се забележи дека супрапубичниот дискомфорт и ургентното мочање се чести во тек на бременоста и не укажуваат на инфекција на уринарниот тракт.



Жените кои имаат висок титар на антимикробни антитела во урината и имаат дефекти во концентрационата способност на бубрезите се со зголемен ризик за пиелонефритис во тек на бременоста. *E.coli* добро се размножува во урината земена во тек на бременоста. Урината земена во тек на бременоста е многу попогодна за развој на *E.coli*, отколку урината земена од небремени жени.

## Прематурност и неонатален морталитет

Бактериуријата во тек на бременост е асоцирана со значаен пораст на новородени со мала тежина ( $\leq 2500$  gr), намалување на гестационата старост ( $< 37$  седмици) и неонатална смртност. Ерадикацијата на бактериуријата ги намалува овие компликации. Ризикот од прематурност е 2.4 пати поголем кај децата родени од мајки со инфекција на уринарниот тракт во тек на бременоста.

Триметоприм и кинолоните не се препорачува да се применуваат во тек на бременоста, а тетрациклините се концентрираат во новоформираните коски. Бета лактамските антибиотици и нитрофурантоинот се ефективни доколку микроорганизмот е осетлив. Single -режимот не секогаш е ефективен. Од тие причини се препорачува правење на уринокултури при секој нареден контролен преглед. Рекурентните ифекции се чести после породувањето. Постпартални инфекции се јавуваат при 25% до 30% од жените.

## Доење

Во повеќе студии е утврдено дека децата кои се дојат се делумно заштитени од инфекција на уринарниот тракт. Возможно е дека протективниот ефект се должи на анти-адхезивните особини на секретираниите IgA антитела и на присуството во млекото на рецепторни аналози против бактериите. Овие фактори ја превенираат колонизацијата на уропатогените бактерии во цревата.

## Дијабетес и инфекции на уринарниот тракт

Повеќето дијабетичари со инфекција на уринарниот тракт не реагираат поинаку отколку недијабетичарите и го имаат истиот бенигна ток. Микроорганизмите се исти како и кај пациентите со некомплицирани инфекција и тие реагираат добро на антимикробната терапија. Некои дијабетичари се со зголемен ризик за некои тешки форми на пиелонефритис: *Емфизематозен пиелонефриитис*, *Емфизематозен циститис*, *Медуларна (пайларна) некроза*, *Ксантогрануломатозен пиелонефриитис*, *Метастатски и асценденен пиелонефриитис*, *Перинефриичен ајсцес*, *Инфекции на уринарниот тракт предизвикани од кандиди и други фунги*.

Дијабетичните жени многу почесто имаат инфекција на проксималниот уринарен тракт, што е докажано со *испити на обложени бактерии со антибиотик* и со методите на испирање на мочното кесе. Тие што се со

зголемен ризик за комплицирана инфекција често имаат долготрајна историја за рекурентни инфекции со мултипни резистентни соеви на *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и други ентерични бактерии, ентерококи, стрептококи од групата В, кандида и др. Дијабетичарите имаат зголемена склоност кон бактериемија со *Staphylococcus aureus* и развој на метастатски бубрежни апсцеси.

## Епидемиологија

Преваленцата на асимптоматската бактериурија при децата од школска возраст со дијабет е иста како и при недијабетичните деца. Преваленцата на асимптоматската бактериурија кај адултните жени зависи од клиничката состојба, траењето на дијабетот и возраста. Застапеноста не е под влијание на квалитетот на регулираност на дијабетот (мерен со хемоглобин А 1 С) или на бубрежната функција. Податоците околу тоа дали застапеноста на инфекциите е во релација со дијабетичната ретинопатија и бубрежната микроангиопатија се контраверзни. Постојат повеќе студии кои наоѓаат мала или никаква разлика во преваленцата на асимптоматската бактериурија меѓу дијабетичари и недијабетичари. Од друга страна други студии покажаа дека преваленцата на асимптоматската бактериурија е три пати поголема кај дијабетичарите. Поголемата преваленца на асимптоматската бактериурија кај жените со дијабет е во релација со зголемениот број на рекурентни инфекции, многу поинтензивното медицинско згрижување, дијабетичните компликации и катетеризација на урезиката. Преваленцата на симптоматската бактериурија не се разликува меѓу мажите со дијабет и мажите без дијабет.

## Приемчивост кон инфекција

Причината зошто дијабетичарите се многу по приемливи кон бактериски и фунгални инфекции не е сосема јасна, но сепак причината е мултифакториелна. Состојбите кои најчесто се сметаат одговорни се: одложена мобилизација на леукоцитите кон ареата на инфекција, дефицитна функција на полиморфонуклеарните леукоцити, бубрежната микроангиопатија и дијабетичната уропатија.

Полиморфонуклеарните леукоцити земени од пациент со дијабетес покажуваат оштетени адхезија, хемотакса, фагоцитоза, оксидативна активност и антибактериска активност. Возможно објаснување за намалената функција на полиморфонуклеарите при дијабетичари се зголемените нивоа на цитозолниот калциум заради хипергликемијата. Меѓутоа сеуште не е докажано дека подобрата контрола на гликемијата ги намалува инфекциите кај дијабетичарите.

Дијабетичната цистопатија претставува сериозна дисфункција на автономните нерви, што се карактеризира со загуба на осетот за дистензија, намалена фреквенца на мочање и зголемен резидуален волумен. Дијабетската цистопатија се јавува при 26% до 87% од дијабетичните жени.

## Инфекции на уринарниот тракт во старост

Старите мажи и жени се селектирана популација која живее подолго од другите членови во општеството. Главни ризик фактори за инфекции на уринарниот тракт при стари лица се:

#### **жени**

- број на рекурентни инфекции во однос на време
- намален вагинален гликоген и зголемен вагинален рН
- зголемена колонизација во интроитусот со грам негативни бактерии
- промени во анатомијата и функцијата на уретрата и мочното кесе
- некомплетно празнење на мочното кесе

#### **мажи**

- бенигна хипертрофија на простата
- карцином на простата
- простатна калкулоза
- инструментација
- уретрални стриктури

#### **двата пола**

- коегзистирачки заболувања како што се дијабет, цереброваскуларни акциденти, деменција
- зголемен број на хоспитализации и уринарна инструментација
- третирање на инконтиненцијата со уринарни катетери
- нарушувања на целуларниот и имуниот одговор кон инфекција

*Главни карактеристики на инфекциите на уринарниот тракт при стари лица се.<sup>28</sup>*

1. Асимптоматската бактериурија е бенигна и често исчезнува спонтано и при двата пола.
2. Асимптоматската бактериурија нема потреба да се третира
3. Симптоматските инфекции предизвикуваат значаен морбидитет и морталитет и треба да се третираат
4. Инфекциите на уринарниот тракт не го зголемуваат морталитетот кај некатетеризирани пациенти
5. Субгрупите со дијабетес, опструктивна уропатија и нефролитијаза се со зголемен ризик за пиелонефритис и потребна е грижлива евалуација
6. Постојаните уринарни катетери се независен ризик фактор за предвремена смрт и треба да се одбегнуваат секогаш кога тоа е можно
7. Дебилните стари пациенти со уринарен катетер се со зголемен ризик за бактериемија и септичен шок.

## Синдроми на дизурија -инфекции на уретра, вагина, мочно кесе и простата

Постои широк спектар на абнормалности на уретра, вагина, мочно кесе и простата кои предизвикуваат болно мочање. Некои се предизвикани од микроорганизми, додека други се последица на имуни, неопластични, хемиски или други непознати агенси. Внимателното земање на историјата на болеста, физикалниот преглед, микроскопскиот преглед и уринокултурата обично ќе овозможат поставување на вистинска дијагноза.

### Синдроми на дизурија

Болното мочање или дизуријата е предизвикана од состојби кои ја иритираат уретрата или периуретралните структури. Дизуријата е релативно честа при жените. 20% од жените на возраст од 20-54 години имаат по една или повеќе епизоди на болно мочање во тек на претходната година. Најчеста причина за дизуријата во екстрахоспитални услови е вагинитисот. Ова е следено од инфекции на уринарниот тракт и уретритис секундарно на инфекции со гонококи, хламидија и вирусот на херпес симплекс. Овие состојби може да бидат разграничени една од друга со анамнеза, физикален преглед, и микроскопски преглед на урината и со други лабораториски тестови.

### *Циститис*

Со терминот циститис се означува инфламација на мочното кесе. Симптомите се ургентно мочање, отежнато мочање, често мочање на мали количини урина, горење и болка при мочањето. Жежењето и болката може да се јават при крајот на уринирањето. Оваа болка е придружена со осет на полно и болно мочно кесе. Во урината има леукоцити, а често и еритроцити (микроскопска или макроскопска хематурија). Циститот може да биде предизвикан од голем број на состојби кои не се во врска со инфекција на уринарниот тракт. Циклофосфамидот и радијационата терапија може да предизвикаат тежок хеморагичен циститис повеќе недели после започнување на третманот. Дизуријата и стерилната пиурија се чести кај мажите кои се лекувани со радијациона терапија заради канцер на простатата. Дизуријата и хематуријата може да се првиот знак за интерстицијален циститис предизвикан од methicillin или други бета лактамски антибиотици и токсични хемикалии. Еозинофилуријата може да е од значење за дијагноза на имун тубуло-интерстицијален нефритис.

1. *Бактериски циститис*. Клиничките манифестации на бактерискиот циститис се слични како и циститисите од друга етиологија. Бактерискиот циститис може лесно да се разграничи со наод на бактерии и леукоцити при микроскопски преглед на урината, како и со сигнификантна бактериурија на квантитативна уринокултура. Пациентите може да се жалат на лош мирис на урината. Тие може да имаат ниска температура. Пациентите кои имаат постојана температура, леукоцитоза и болки во

слабините, веројатно имаат пиелонефритис. Цистоскопскиот преглед на пациенти со акутен циститис ќе покаже дифузна инфламација и фокални хеморагични ареи на ѕидот на мочното кесе. Хроничниот циститис е често асоциран со лимфоцитна инфилтрација на субмукозата. Клетките може да агрегираат и формираат слика на фоликуларен циститис. Возмочно е на цистоскопија да се видат макроскопски нодули во вид на мали, бисерести лезии (*Cystitis cystica*). Лимфоидните фоликули продуцираат имуноглобулини како одговор на долготрајна инфекција. При тешки инфекции може да се развие *емфизематозен циститис*. Оваа ретка состојба скоро секогаш се јавува кај болни со дијабет, а може да е последица на инфекција со ентерални грам негативни бактерии.

2. *Вирусен циститис*. Вируријата може да се јави при здравата популација во тек на системска инфекција. Состојбата е обично транзитрна и не доведува до заболување. Асимптоматската *цитомеѓаловирурија* може да перзистира долго при имунокомпромитирани болни. Вирозата исто така може да предизвика тубуло-интерстицијален нефритис и хеморагичен циститис кај здрави деца. Болеста е многу почеста кај момчињата. Вирусните партикли може да се видат во уроепителијалните клетки со електронска микроскопија или преку детектирање во урината со PCR (polimerase chain reaction). Вирусите на *херпес симплекс*, *херпес зостер* и *варичела* може да предизвикаат циститис, ретенција на урината и инконтиненција. Хеморагичен циститис и уринарни симптоми се опишани во тек на епидемија на *инфлуенца А*. Имунокомпромитираните пациенти со хемотерапија (бубрежна трансплантација, трансплантација на коскена срцевина) се особено склони кон вирусен циститис. Најчести вирози при имунокомпромитирани пациенти се *аденовирусите 7, 11, 21 и 35*, *цитомеѓаловирус* и *вирусот на херпес симплекс*. Понекогаш е тешко да се диференцира вирусен циститис од циститис индуциран од циклофосфамид и од радијација.
3. *Интерстицијален циститис*. Етиологијата е непозната. Се манифестира со фреквентно уринарање, никтурија, ургентност, супрапубична опресија, болка при полна урвезика, која исчезнува кога мочното кесе ќе се испразни. Заболувањето протекува со постојана дизурија, намален капацитет на мочното кесе и карактеристичен цистоскопски и биопсионен наод. На мукозата во услови на дистендирано мочно кесе постојат мултипни, црвеникави пеѓи или јагодести хеморагии. Хистолошкиот наод зависи од напредноста на болеста. Во почетните стадиуми постои субмукозен едем, вазодилатација, депозити на колаген и фиброза. Во напреднатите форми постојат улцерации, хеморагии и значајни моноклеарни, инфламаторни инфилтрати, зголемен број на маст клетките во ламина проприа и во детрузорот, како и перинеални инфилтрати.
4. *Лујус циститис*. Може да е знак на системски лупус еритематодес. Настанува како последица на локална депозиција на антиген-антитело во мукозата на мочното кесе. Може да се помеша со бактериски циститис, бидејќи и двете состојби се чести кај млади жени.

5. *Еозинофилен циститис*. Релативно ретка состојба, која се карактеризира со инфилтрација на еозинофили во субмукозата и мускулниот слој на мочното кесе. Процесот може да ги зафати уретерите и да предизвика *ојсџрукција*. Вообичаени симптоми се дизурија, фреквентно уринирање и хематурија. Можна е периферна еозинофилија и еозинофилурија, но овие наоди се често отсутни. Од пациентот може да се добијат податоци за алергија, астма или паразитарна инфестација. Постојат лекови кои се асоцирани со болеста, а тоа се метицилин, варфарин и некои лекови за третман на астма. Заболувањето исчезнува само по себе или пак има потреба од третман со кортикостероиди.

### Уретрални синдроми кај жена

Синоними за овие синдроми се абактериски циститис, иритабилен уретрален синдром, цисталгија и уретротригонитис. Денес се знае дека овој синдром се состои од повеќе различни ентитети. Овие ентитети треба внимателно да се диференцираат за да се одбегне грешна дијагноза и терапија. Потребно е да се исклучи механичка и хемиска иритација, како и синдромот на фреквентност-дизурија, состојби кои не се предизвикани од инфекција, па антимикробната терапија е непотребна. Синдромот на пиурија-дизурија не може клинички да се одвои од бактерискиот циститис. Пиуријата е присутна без при тоа бактериуријата да се наметнува при микробиолошкиот преглед. Изолирани се следните уропатогени бактерии: *E. coli*, *Staphylococcus saprophyticus* и ентерични грам негативни бактерии. Тоа се истите причинители на бактерискиот циститис. Единствена лабораториска разлика помеѓу бактерискиот циститис и синдромот на пиурија-дизурија е бројот на бактериите. Бројот на бактериите при синдромот на пиурија-дизурија е  $1 \times 10^2$  до помалку од  $10^5$  cfu/ml.

### Сексуално пренесени уретрити

Се делат на гонококни и негонококни. Гонореата при мажот се карактеризира со печење при мочање, отежнато уринирање, капење на млечно обоена или жолта секреција. Кај жената дијагнозата тешко се поставува.

Негонококните уретрити кај мажите се карактеризираат со дизурија и оскудна или отсутна секреција. Најчести причинители се *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Trichomonas vaginalis*.

### Простатитис

Претставува воспалителна состојба на простатата. Може да е од инфективна или неинфективна природа. Процесот може да е ограничен на простатната

жлезда или да се шири на соседните струкури (тестис, епидидимис, семинални везикули).<sup>29</sup>

*Основни карактеристики на простатитис, простатитоза и епидидимитис:*

1. Акутниот бактериски простатитис и апсцесите на простатата се акутни супуративни инфекции. Асцедентните и контактните инфекции се предизвикани од *E. coli* и од други уропатогени бактерии, како што се наоѓаат и при инфекциите на уринарниот тракт. Хематогените инфекции може да се предизвикани од *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*.
2. Хроничниот бактериски простатитис може да е асимптоматски или да е придружен со перинеална осетливост. И овде се среќаваат истите микроорганизми како и при инфекциите на уринарниот тракт.
3. Хроничниот бактериски простатитис е многу честа причина за рекурентни инфекции на уринарниот тракт при мажите. Жариштето на инфекцијата е многу тешко да се ерадицира во услови на присутни калкули во простатата.
4. Сомнение за апсцес на простатата се јавува кога на ректален преглед се палпира осетливо испупчување, урината е стерилна, пациентот не реагира на антимикробна терапија или кога од крвта ќе се изолира *Staphylococcus aureus*.
5. Апсцесот на простатата кај имунокомпромитирани пациенти може да биде предизвикан од системски фунги, атипични микобактерии и туберкулоза.
6. Небактериски простатитис претставува инфламаторна состојба која наликува на хроничен простатитис. Причинителот не е дефиниран.
7. Простата специфичниот антиген (PSA) е често зголемен при пациенти со акутен простатитис и апсцес на простата. Вредностите се враќаат на нормала после спроведување на специфична терапија од неколку седмици. Зголемени нивоа на PSA се среќаваат и при хроничен простатитис и може да сугерираат на карцином на простата, иако истиот е отсутен. Вредностите се враќаат на нормала после спроведеното адекватно лекување.
8. Простатоза е неинфламаторно заболување. Често се среќава при млади мажи. Причината не е позната, а антимикробната терапија е без ефект.
9. Епидидимитисот при млад маж обично е предизвикан од *Neisseria gonorrhoe* и *Chlamydia trachomatis*.
10. Епидидимитис при постари мажи е предизвикан најчесто од инфекции индуцирани од пласирен уринарен катетер или од уролошка интервенција.

## Општи терапевски принципи

Пред секое започнување на лекување на ИУТ неопходно е да се испрати примерок на урина за бактериолошко преглед. Во случај на клиничка ургентност резултат од бактериолошко испитување не треба да се чека, туку да се започне со лекување на емпириска основа се додека не се добијат наодите од лабораториското испитување (обично 48-72 часа). Лабораторијата ќе даде информација за сензитивноста на уропатогените бактерии кон антибиотици. Општо прифатен начин на следење е бактериолошките

прегледи на урината да севршат после две и шест недели од завршување на лекувањето за да се биде сигурен дека е постигната ерадикација на бактериуријата. Ова треба да се прави дури и ако пациентот е клинички добар, бидејќи асимптоматската инфекција на уринарниот тракт е честа. Исто така треба да се утврди дали постои реинфекција или релапс на ИУТ.<sup>30</sup>

## Должина на тераписката кура

Последниве две декади се настојува да се скрати должината на третманот. На пример лекувањето на некомоплицираните ИУТ се тежнее да трае 5-7 дена, а многу лекари по општа пракса даваат предимство на 3-дневниот третман. Исто така се повеќе се применуваат терапевски пристапи со една доза или еднодневен третман. Ова претставува очигледен напредок во однос на подобрување на комплајансот, намалување на можните несакани ефекти, намалување на резистентни бактерии и намалување на трошоците. Освен тоа, без оглед на должината на третманот, излекувањето од некоплицираните ИУТ во општата пракса, изнесува 85-90%. Ограничувачки фактори за задоволителен исход на антимикробната терапија се резистенцијата кон антибиотиците и абнормалната структура или функција на уринарниот тракт.<sup>31</sup>

## Избор на лек

Постои широк спектар на антибиотици за третман на ИУТ, како што се полусинтетските пеницилини (на пр. amoxicillin), цефалоспорини (на пр. cefadroxil), тетрациклини (на пр. oxytetracycline), нитрофурантоин, сулфонамиди, триметоприм или фиксна комбинација на со-trimoxazole и кинолонските лекови (на пр. ciprofloxacin).

Во најголемиот број на случаи употребата на било кој од овие лекови дава задоволителен резултат. Меѓутоа, постојат голем број на фактори кои ја ограничуваат употребата на овие лекови. На пример семи-синтетските пеницилини не може да се употребат на пациенти за кои се знае дека се алергични на пеницилин; тетрациклините не треба да се даваат на деца заради депозицијата во забите; нитрофурантоинот може понекогаш да предизвика науzea, а дури и повраќање (што ја ограничува неговата употреба во раната бременост); кинолоните не треба да се даваат на пациенти кои се склони кон епилептични напади, а не треба да се даваат и на деца или бремени жени; сулфонамидите и со-trimoxazole не се употребуваат во касна бременост заради можноста од компетиција со билирубинот за плазма албуминот. Некои лекови лошо ги толерираат старите лица; на пример, постојат податоци кои укажуваат дека со-trimoxazol от полошо го толерираат старите во споредба со лицата на средна возраст. Исто така постојат интеракции помеѓу антибиотиците и некои не-антиомикробни супстанции, како што се оралните контрацептиви или антикоагулантите.

## Рекурентна ИУТ



Постојат два различни вида на рекурентна ИУТ: реинфекција и релапс. При реинфекција, со лекување инфективниот микроорганизам успешно се елиминира, а потоа после еден период од време кај пациентот се јавува нова инфекција со друг микроорганизам. Доколку реинфекцијата се повторува, пожелно е блокираните одбранбени механизми на мочното кесе да се премостат со профилактичка употреба на антибиотици. Тоа значи дека треба да се употребуваат орални лекови кои добро се реасорбираат од интестиналниот тракт, се екскретираат преку урината во големи концентрации и се активни против најчестите уропатогени бактерии. За да се обезбеди ефикасност важно е лекот да не создава резистентност на значаен број на бактерии во цревната флора, резервоар од кој ќе се мобилизираат нови инфективни соеви во уринарниот тракт. Многу мал на антимикуробни лекови ги имаат овие особини. Лекови за кои е докажано дека се изразито терапевски ефективни како за децата (кај кои реинфекцијата може да се јавува многу често) така и за возрасните се нитрофурантоинот, триметопримот или со-trimoxazol-от. Другите лекови се склони да создаваат резистентна цревна флора и брзо стануваат непогодни за ефективна профилакса на реинфекциите на уринарниот тракт. Кинолоните се ефективни но сепак не се доволни испитани како профилактички средства и не треба да се применуваат кај децата.

Профилактичката терапија при децата е долга и лекот се дава во мала доза се додека везикоуретералниот рефлукс не исчезне (како последица на добриот третман на ИУТ) или до пубертетот, кога се намалени ризиците од пиелонефритично ожилување или од понатамошно проширување на прегзистентните бубрежни ожилувања.

Иако кај возрасните се употребуваат истите антибиотици за профилакса на повторуваните атаки на реинфекција, протоколот на профилакса е поинаков. Антибиотиците обично се даваат во една доза навечер, со цел да се постигне максимална концентрација во урината во долгиот ноќен период на уринарна стаза. Развојот на микроорганизмите навлезени во мочното кесе, на пример преку коитус, ќе биде запрен од високата концентрација на антибиотикот во урината содржана во мочното кесе. Обично шестмесечната успешна профилакса е доволна за да го прекине циклусот на реинфекција.<sup>32,33</sup>

Релапсот на инфекцијата обично значи неуспешен третман. Најпрво треба да се дознае дали лекот се зема онака како е пропишано; доколку клиничарот е задоволен со тоа, во предвид доаѓа лоша интестинална апсорпција на лекот. Во таков случај оралните дози треба да се зголемат или да се премине на парентерална терапија.

## Превенција на инфекциите на уринарниот тракт

Превенција на инфекциите на уринарниот тракт се спроведува при широк спектар на клинички вариетети (Табела 6). Пациенти за кои е потребна вистинска профилакса се жените во пременопауза и постменопауза, кои имаат чести рекурентни инфекции на уринарниот тракт и пациенти на кои им

претстои уролошка интервенција. Кај пациентите подложни на инфекција, бактеријата што ја предизвикува инфекцијата потекнува од фекалната флора, таа се колонизира во вагината и периуретралниот интритус, а потоа асцендира во уретрата и мочното кесе. Целта на профилаксата кај овие инаку здрави пременопаузални и постменопаузални жени е да го прекине овој процес. Иако индикациите за профилакса кај пациенти на кои им претстои уролошка интервенција се контраверзни, целта е двојна: (1) да се превенира колонизираните бактерии во периуретралната регија да навлезат во мочното кесе и (2) да се одбегне пласирање на катетер во веќе инфицираниот простор.

Важно е да се направи разлика меѓу индикациите за вистинска профилакса од клиничките ситуации при кои антиминобната терапија има за цел да изврши супресија на перзистентниот фокус на бактериската инфекција или колонизација, како што се на пример хроничниот простатитис или инфицираната калкулоза.<sup>34</sup>

#### *Индикации за профилакса на инфекции на уринарен тракт*

- Жени со некомплицирани рекурентна инфекција на уринарниот тракт (пременопаузални, постменопаузални, бремени)
- Деца со структурни абнормалности на уринарниот тракт и/или рекурентни инфекции на уринарниот тракт
- Повреда на рбетниот мозок
- Неурогено мочно кесе
- Мажи со хроничен бактериски простатитис
- Бубрежна трансплантација
- Преоперативна уролошка процедура
- Преоперативна гинеколошка процедура

## **Епидемиологија**

Помеѓу наизглед здравите млади жени, акутниот, некомплицирани циститис е чест клинички проблем. Годишната инциденца на акутниот циститис изнесува 0.5 до 0.7 епизоди по лице-годишно. Уште од поодамна е забележано дека околу 20% до 40% од жените после првата епизода на инфекција развиле рекурентна уроинфекција. Со стареењето инциденцата на бактериуријата се зголемува, па и рекурентните ИУТ се многу почести кај пациентите над 60 годишна возраст.

## **Фактори на предиспозиција на ИУТ**

## Фактори од страна на домаќинот

И покрај големата фреквентност на рекурентните ИУТ при пременопаузните и постменопаузните жени, основните фактори кои доведуваат до зголемена подложност на чести инфекции, се утврдени само кај селектирани популации. Приемчивоста за ИУТ е зголемена, независно од возраста, кај жените кои даваат податоци за бубрежна калкулоза, структурни аномалности на уринарниот тракт, инструментација на уринарниот тракт или постоење на медицински состојби кои предизвикуваат дисфункција на мочното кесе. Кај постменопаузалните жени, функционалните и анатомските аномалности на уринарниот тракт, при што некои се нормална последица на стареењето, веројатно имаат значење за зголемената приемчивост кон рекурентни ИУТ. Тие аномалности се намален тонус на мочното кесе, постмикциона резидуална урина, пролапс на мочното кесе или утерусот или развој на предоминантна уропатогена вагинална флора како последица на естрогената дефициенција.

Овие структурни и функционални фактори што предиспонираат кон рекурентни инфекции, не се секогаш присутни кај постменопаузалните жени, па оттука не може да се окриват за сите рекурентни инфекции кај постарите жени. Некои жени во пременопауза со фреквентни инфекции немаат анатомски или функционални аномалности на уринарниот тракт, што е потврдено со цистографија и венозна пиелографија. Оттука, останува нејасно зошто некои жени со на изглед нормален уринарен тракт од функционален и анатомски аспект, развиваат рекурентни ИУТ, а други не. Постојат повеќе докази дека зголемената приемчивост кон рекурентни ИУТ е резултат на интеракцијата меѓу уропатогените *E coli* и уроепителните клетки на жената. Жените со фреквентни рекурентни ИУТ имаат пролонгирана колонизација на вагиналната мукоза со уропатогени *E coli*, дури во интервалите кога нема инфекција. Адхеренцијата на инфективната бактерија е неопходен предуслов за развој на ИУТ, па е утврдено дека *E coli* три пати повеќе адхерира за вагиналните, букалните и уроепителните клетки добиени од жени со историја за рекурентна ИУТ, отколку клетките добиени од жени без таква историја. Овие сознанија укажуваат на тоа дека вагиналните и уроепителните клетки на жените со историја за рекурентна ИУТ можеби имаат поинакви или поголем број на рецептори за патогената *E coli*, во однос на клетките од жени без таква историја.

Освен изнесеното, постојат и мноштво други фактори кои предиспонираат кон рекурентни ИУТ, а се во врска со употреба на контрацептиви, внес на течности, навик за микција и временскиот сооднос на микцијата со сексуалниот однос. Употребата на дијафрагми и спермициди (или спермициди сами) го зголемуваат ризикот од ИУТ преку зголемена вагинална колонизација со *E coli* и други уропатогени бактерии. Последново настанува заради селективниот бактерициден ефект на спермицидите врз латобацилите и другите членови од нормалната вагинална флора.

Друг додатен фактор кој предиспонира кон ИУТ е употребата на антибиотици. Употребата на антибиотици било заради лекување на претходни ИУТ или други заболувања, може да предизвика промена на вагиналната флора и зголемување на ризикот од вагинална колонизација со уропатогени бактерии. Бета лактамските антибиотици особено

предизвикуваат тешки нарушувања на вагиналната флора, додека триметоприм-сулфаметоксазолот има мал ефект врз микробите што ја сочинуваат нормалната вагинална флора

## Превенција на рекурентните инфекции на уринарниот тракт

### Пременопаузни жени со рекурентна ИУТ

Повеќе разни профилактички антимикробни режими со мали дози се користат успешно во третманот на рекурентните, некомплицирани ИУТ.

За жените со чести реинфекции постојат три главни стратегии на третирање, а тоа се: континуирана антимикробна профилакса, посткоитална профилакса и третирање според одлука на самиот пациент. Бидејќи употребата на дијафрагма-спермицид може да допринесе за појава на рекурентна ИУТ, сите жени кои доаѓаат со ИУТ треба да бидат распрашани за контрацепцијата и доколку ја применуваат им советува да ја намалат експозицијата кон спермицид. За пациенти со две или помалку ИУТ годишно може да се прифати третман според одлука на самиот пациент.

Пациенти со три или повеќе инфекции годишно треба да се постават на континуирана профилакса со мали дози на антимикробни лекови (Табела 7) или посткоитална профилакса. Континуираната профилакса со мали дози на антимикробни лекови е особено афикасна при примена на TMP-SXT. Посткоиталната профилакса е најпогодна за пациенти кај кои рекурентноста е поврзана со сексуалниот однос. Типичната стратегија се состои во тоа да се започне со профилкаса во тек на 6 месеци, а потоа да се прекине и пациентот клинички да се прецени. Обично антимикробната профилакса не ја менува природната историја на рекурентната ИУТ. Околу 60% од жените имаат рекурентност во рок од 3 до 4 месеци после прекинување на профилаксата.

**Табела 6.** Континуирана антимикробна профилакса за рекурентна инфекција на уринарниот систем

Антимикробен лек*	Дневна доза	Инфекции/пациент година	Ефект на вагинална флора
Trimethoprim-sulfamethoxazole	40 mg/200 mg	0-0.15	+
Trimethoprim	100 mg	0-0.15	+
Norfloxacin	200 mg	0-0.15	+
Nitrofurantoin	50-100 mg	0.1-0.8	-
Nitrofurantoin-macrodantin	50-100 mg	0.3	-
Sulfa	500 mg	1-2	-
Cephalexin	125-250 mg	N/A	-
Cefaclor	250 mg	0.3	-
Cephadrine	250 mg	N/A	-

\*Лековите се земаат пред спиење, дневно или три пати неделно. Се индицирани кај тие кои имаат ефект врз намалувањето на вагиналната колонизација со уропатогени бактерии.

N/A=не се испитани; + = намалување на вагиналната колонизација со уропатогени бактерии;

- = нема намалување на вагиналната колонизација со уропатогени бактерии

**Табела 7.** Посткоитални режими за жени со рекурентна ИУТ

Антимикробен лек	Доза
Trimethoprim/sulfamethoxazole	40 mg/200 mg
Cephalexin	125 – 250 mg
Cinoxacin*	250 mg
Nitrofurantoin*	50 mg

◆ Ефективни при бременост

Профилактичката ефикасност на антимикробните лекови при рекурентните ИУТ се должи на два механизма. Лековите како што се TMP-SXT и norfloxacin на драматичен начин ја намалуваат повторната појава на аеробните грам-негативни уропатогени бактерии, како што е E coli од фекалниот резервоар, што допринесува за одличниот профилактичен ефект на овие лекови. Напротив, nitrofurantoin-от значајно не ја нарушува повторната појава на E coli од ректалната флора, па веројатно намалувањето на рекурентноста се должи на интермитентната стерилизација на урината. Исто така е возможно да субинхибиторните нивоа на некои антимикробни лекови во урината ја намалуваат адхезивноста на бактериите, па на тој начин го намалуваат ризикот од ИУТ.

### Постменопаузални жени со некомплицирани рекурентна ИУТ

Антимикробната профилакса со мали дози е ефикасна при постменопаузални жени и при млади жени. Затоа истите режими и дози може да се користат. Освен тоа, како опција во превенцијата на рекурентните ИУТ кај постменопаузалните жени е заместителната терапија со естрогени. Загубата на естрогените во климактериумот доведува до доминација на уропатогени бактерии во вагиналната флора, што е дополнето со намалување на лактобацилите и со зголемување на рН. Давањето на интравагинален естриол ја намалува инциденцата на ИУТ од 5.9 на 0.5 епизоди по пациент-година.

### Бременост

Во бременост, симптоматската или асимптоматската бактериурија е придружена со зголемен ризик за инфекција на проксималните делови на уринарниот тракт и со несакани консеквенци кон плодот, како што се

прематурноста, интраутерина ретардација на растот, зголемен ризик од смрт во перинаталниот период и конгенитални аномалии. Иако рекурентниот циститис не е почест во однос на небремената жена со слична возраст, проценето е дека кај една тритина од бремените жени со циститис инфекцијата прогредира во пиелонефритис. Бремените жени со бактериурија се со ризик за предвремено раѓање, а ризикот за раѓање на новородено со мала тежина е за 54% поголем. При ваквите болни ерадикацијата на бактериуријата значајно влијае за подобрување на опстетритичниот и неонаталниот исход. Индикациите за профилакса се: (1) сите жени кои пред бременоста имаат историја за рекурентна ИУТ; (2) една ИУТ во рана бременост и (3) асимптоматска бактериурија во рана бременост. И двата профилактички режима, континуираниот и посткоиталниот се ефективни, а лекови на избор се нитрофурантоинот, цефалексинот и TMP-SXT.

## Алтернативни режими

Овие режими се однесуваат на некои животни навики и примена на нефармаколошки средства. Такви интервенции се присилна микација, микција веднаш после полов однос, зголемен вкупен внес на течности, внесување на цус од рибизли и слично.

**Табела 9** *Алтернативни режими*

Метода	Возможни механизми на дејство	Докази за полезноста
Да се одбегнува употреба на дијафрагма-спермицид за контрацепција	Намалување на колонизацијата на вагината со уропатогени	Повеќе студии покажуваат зголемен ризик за ИУТ при употреба на дијафрагма-спермицид
Микција веднаш после полов однос	Механичко "испирање" на бактериите од мочното кесе и уретрата	поткрепено од ретроспективни студии
Зголемен внес на течности, што ќе се манифестира ИУТ	Механичко "испирање" на бактериите од мочното кесе и уретрата	Поткрепено од ретроспективни студии
Употреба на цус	Инхибиција на бактериската адхеренција од супстанца во цусот	Поткрепено од студија асимптоматска бактериурија кај стари жени

## Литература

1. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Homes KK. Diagnosis of coliform infection in actually dysuric women. *N Engl J Med.* 1982;307:463-8.
2. Stamm WE. Approach to the patient with urinary tract infection. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious diseases.* Philadelphia: Saunders, 1992: 788-98
3. Falagas ME, Gorbach SL. Practice Guidelines: Urinary tract infections, *Infectious Diseases in Clinical Practice, Vol.4* 243, 1995
4. Bran JL, Levison ME, Kaye D: Entrance of bacteria into female urinary bladder. *N Engl J Med* 259:626, 1972
5. Paterson TF, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy: Update in managed health care era. *Infectious disease clinics of North America, Vol 11. No 3, 1997, 593-600*
6. Warren JW: Catheter-associated urinary tract infections. *Infectious disease clinics of North America, Vol. 11. No 3. 1997, 609-623*
7. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infectious disease clinics of North America. Vol 11. No 3. 1997. 647-662*
8. Roberts J A. Upper urinary tract infections. In: *The Principles and Practice of Nephrology.* Editors Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. Mosby. 1995; 485-492
9. Van Dooyewert DA, Schneider MME, Borleffs JCC, Hoepelman AIM. Bacteriuria in Male Patients with Human Immunodeficiency Virus Type 1. In: Tom Bergan Editor. *Infectology.* 1997; 1:37-45
10. Pollack HM. Laboratory techniques for detection of urinary tract infection and assesment of value. *Am J Med.* 1983;75:79-84
11. Lipsky BA. Urinary tract infections in men: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med.* 1989; 110:138-150
12. Stamm WE, Counts GW, Running KR, et al. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med.* 1982; 307-463
13. Barnett BJ, Stephens DS. Urinary tract infection: an overview. *Am J Med Sci.* 1997;314(4):245-9
14. Stamm WE. Urinary tract infections and pyelonephritis. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill. 1998:817-822.
15. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(3):531-49
16. Ignacio Barrasa Villar J, Vidal Peracho C, Aspiroz Sancho C. ***Urinary tract infections*** in patients with non-indwelling catheter (I). Risk factors, ***pathogenesis***, etiology, and clinical course. *Med Clin,* 1996;106(18):704-10
17. Mitsumori K, Terai A, Yamamoto S, Yoshida O. Identification of S, F1C and three PapG fimbrial adhesins in uropathogenic *Escherichia coli* by polymerase chain reaction. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998; 21(4):261-8
18. Kaye D. Antibacterial activity of human urine. *J Clin Invest.* 1968;47:237
19. Orskov S, Ferencz A. Tamm-Horsfall protein of uromucoid in the normal urinary slime that traps type 1 fimbriated *Escherichia coli*. *Lancet.* 1980;1:887
20. Mulholland SG. Lower urinary tract antibacterial defense mechanism. *Invest Urol.* 1979; 17:93.
21. Ko YC, Mukaida N, Ishiyama S, et al. Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections. *Infect Immun.* 1993;17:93.

22. Rene P, Silverblatt FJ. Serological and urogenital antibody response to *Escherichia coli* pili in cystitis. *Infect Immun.*1982;38:542.
23. De Man P, Jodal U, Van Kooten C, Svanborg C. Bacterial adherence as a virulence factor in urinary tract infection, *APMIS.*1990; 98:1053.
24. Stamm WE, Hooton TM, Johnson JR, et al. Urinary tract infections: from pathogenesis to treatment. *J Infect Dis.* 1989;195:635.
25. Preheim LC. Complicated urinary tract infections. *Am J Med.* 1985;79:62.
26. Kaitz AL, Hodder EW. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy: A prospective study of 616 women. *N Engl J Med.*1961;265:667
27. Vercaigne LM, Zhanel GG. Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy. *Ann Pharmacother.* 1994;28:248.
28. Romano JM, Kaye D. UTI in the elderly: Common yet atypical. *Geriatrics.*1981;36:113.
29. Meares EM Jr. Prostatitis syndromes: New perspectives about woes. *J Urol.* 1980;123:141
30. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.*1993; 329:1328
31. Ronald AR. Optimal duration of treatment for kidney infection (Editorial). *Ann Inter Med.*1987;106:467.
32. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF, et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infection. *Ann Inter Med.*1980;92:770
33. Wong ES, McKeiv M, Running K, et al. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single dose therapy. *Ann Inter Med.*1985; 102:302.
34. Stamm WE. Prevention of urinary tract infections. *Am J Med.* 1984;76(Suppl 5A):148.