

А.В. Зайцев, Т.С. Перепанова, М.Ю. Гвоздев,
О.А. Арефьева

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Часть 1

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ № 57

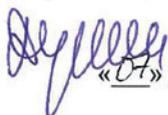


Москва 2017

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
Специалист по урологии
Департамента
здравоохранения города Москвы
Пушкарь Дмитрий Юрьевич


«07» ноября 2017 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Бюро Ученого медицинского Совета
Департамента здравоохранения
города Москвы



ноября 2017 г.

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
(часть 1)

Методические рекомендации № 57

Москва 2017

УДК 616.62–022

ББК 56.9

И 74

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии.

Составители: доктор медицинских наук, профессор Зайцев Андрей Владимирович; доктор медицинских наук, профессор Перепанова Тамара Сергеевна; доктор медицинских наук, профессор Гвоздев Михаил Юрьевич; доктор медицинских наук Ходырева Любовь Алексеевна; кандидат медицинских наук Арефьева Оксана Анатольевна.

В данных методических рекомендациях освещены важные аспекты рационального применения антимикробных препаратов у пациентов с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей и бессимптомной бактериурией. Рекомендации основаны на современных данных, представленных специалистами Российского общества урологов и Европейской ассоциации урологов, которые могут быть использованы врачами-урологами и врачами общей практики в практической работе.

Данные методические рекомендации предназначены для врачей-урологов, аспирантов и ординаторов, обучающихся по специальности «урология», студентов медицинских вузов старших курсов.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут персональную ответственность за представленные данные в методических рекомендациях.

© Коллектив авторов, 2017

© ИД «АБВ-пресс», 2017

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Часть 1

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ № 57

Москва 2017

Содержание

Список сокращений	6
1. Введение	7
1.1. Определение и классификация	7
2. Бессимптомная (асимптоматическая) бактериурия у взрослых	9
2.1. Эпидемиология и этиология.....	9
2.2. Диагностика	9
2.3. Лечение	10
2.3.1. Пациенты без выявленных факторов риска	10
2.3.2. Пациенты с ББ и рецидивирующей ИМП.....	10
2.3.3. Беременные женщины	10
2.3.4. Пациенты с установленными факторами риска	11
2.3.4.1. Сахарный диабет	11
2.3.4.2. ББ у женщин постменопаузального возраста.....	11
2.3.4.3. Пожилые пациенты в домах престарелых	11
2.3.4.4. Пациенты с почечными трансплантатами.....	11
2.3.4.5. Пациенты с дисфункцией и/или реконструкцией нижних мочевыводящих путей.....	12
2.3.4.6. Пациенты с катетерами в мочевыводящих путях	12
2.3.4.7. Пациенты с иммунодефицитом и кандидурией	12
2.3.4.8. Перед урологическими операциями.....	13
2.3.4.9. Фармакологическое лечение	13
3. Неосложненный бактериальный цистит	14
3.1. Определение	14
3.2. Эпидемиология, этиология и патофизиология	14
3.3. Диагностика	14
3.3.1. Клинический диагноз	14
3.3.2. Дифференциальный диагноз.....	14
3.3.3. Лабораторная диагностика.....	15
3.4. Лечение	15
3.4.1. Цистит у беременных	17

3.4.2. Цистит у мужчин	17
3.4.3. Почечная недостаточность	17
3.3.5. Наблюдение	17
4. Рецидивирующая ИМП	18
4.1. Диагностика	18
4.2. Лечение и наблюдение	19
4.2.1. Профилактика РИМП	19
4.2.2. Не антимикробная профилактика	19
4.2.2.1. Гормональная профилактика	19
4.2.2.2. Иммуоактивная профилактика	19
4.2.2.3. Профилактика пробиотиками (<i>Lactobacillus spp.</i>)	20
4.2.2.4. Профилактика продуктами клюквы	20
4.2.2.5. Профилактика D-mannose	20
4.2.2.6. Растительные препараты	20
4.2.2.7. Эндовезикальные инстиляции	21
4.2.2.8. Бактериофаготерапия РИМП	21
4.2.3. Антимикробная профилактика РИМП	21
4.2.3.1. Длительная антимикробная профилактика низкими дозами и посткоитальная профилактика	21
5. Неосложненный пиелонефрит	22
5.1. Диагностика	22
5.1.1. Клинический диагноз	22
5.1.2. Дифференциальный диагноз	22
5.1.3. Лабораторная диагностика	22
5.1.4. Методы лучевой диагностики	22
5.2. Лечение	23
5.2.1. Острый неосложненный пиелонефрит нетяжелого течения	23
5.2.2. Острый неосложненный пиелонефрит тяжелого течения	23
6. Заключение	25
Список литературы	26

Список сокращений

АБТ – антибактериальная терапия

ББ – бессимптомная бактериурия

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия

в/в – внутривенно

в/м - внутримышечно

ИМП – инфекция мочевыводящих путей

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НИМП – неосложненная инфекция мочевыводящих путей

РИМП – рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей

EAU – European Association of Urology (Европейская ассоциация урологов)

1. Введение

1.1. Определение и классификация

Термин «инфекция мочевыводящих путей» (ИМП) применяется в случаях, когда инфекция присутствует, но нет ясных признаков поражения почек; термин «бактериурия» употребляется с целью указания, что бактерии не только постоянно присутствуют в мочевых путях, но и активно размножаются там.

Существуют различные классификации ИМП: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Согласно классификации Европейской ассоциации урологов (EAU) выделяют неосложненную и осложненную ИМП (см. табл. 1 и рисунок).

Таблица 1. Классификация ИМП (адаптировано из рекомендаций EAU)

Неосложненная ИМП	Эпизод острой, спорадической или рецидивирующей инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин пременопаузального возраста при отсутствии анатомических и функциональных изменений в мочевой системе или сопутствующих заболеваний
Осложненная ИМП	Все случаи ИМП, которые не относятся к неосложненным. Пациенты с повышенным риском наличия осложняющих факторов: все мужчины, беременные женщины, пациенты с анатомическими и функциональными изменениями мочевыводящих путей, постоянными катетерами, заболеваниями почек и/или другими сопутствующими иммунодефицитными заболеваниями, например сахарным диабетом
Рецидивирующая ИМП	Рецидивы неосложненной и/или осложненной ИМП с частотой эпизодов не менее 3 в год или 2 в течение 6 мес
Катетерассоциированная ИМП	Инфекция, появившаяся у пациентов с катетером в настоящее время или перенесших катетеризацию в течение последних 48 ч

Уросепсис	Системный, жизнеугрожающий ответ организма на наличие инфекции в мочевыводящих путях и/или мужских половых органах. Уросепсис сопровождается проявлениями системного воспаления, наличием симптомов органной дисфункции и гипотонии, ассоциированными с тканевой гипоксией
-----------	--



Классификация ИМП

2. Бессимптомная (асимптоматическая) бактериурия у взрослых

Наличие бактерий в моче у людей без каких-либо клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительных урологических заболеваний встречается часто и относится к комменсальной колонизации. Бессимптомная бактериурия (ББ) может защищать от суперинфекции вирулентными уропатогенами, поэтому лечение ББ рекомендуется проводить только в случае доказанной пользы для пациента в целях избежать риска селекции резистентных и эрадикации потенциально протективных штаммов микроорганизмов.

2.1. Эпидемиология и этиология

- ББ наблюдается у 1–5 % здоровых женщин пременопаузального возраста, у здоровых в других отношениях пожилых женщин и мужчин этот показатель возрастает до 4–19 %.
- Также ББ отмечается у 0,7–27 % пациентов с диабетом, 2–10 % беременных женщин, 15–50 % людей старческого возраста, находящихся в интернатах, и у 23–89 % пациентов с повреждениями спинного мозга.
- ББ у молодых мужчин встречается редко, но при ее выявлении требуется исключение хронического бактериального простатита.
- Микробный спектр при ББ такой же, как и при неосложненной и осложненной ИМП, и зависит от наличия факторов риска.

2.2. Диагностика

- Бессимптомная бактериурия – это наличие двух последовательных с промежутком 24 ч положительных бактериологических анализов мочи, полученной из средней порции, у женщин и однократного положительного анализа мочи у мужчин. Во время этих исследований должен быть выделен один и тот же штамм возбудителя в клинически значимом титре микроорганизмов – более 10^5 КОЕ/мл.
- Рост микроорганизмов в титре 10^2 КОЕ/мл в однократном бактериологическом анализе мочи, полученной при катетеризации мочевого пузыря, является

репрезентативным для подтверждения бактериурии как у мужчин, так и у женщин.

- Диагностический поиск должен включать определение остаточной мочи в мочевом пузыре.
- Цистоскопия и/или методы визуализации верхних мочевыводящих путей у пациентов без заболеваний в анамнезе необязательны.
- При наличии в моче уреазопродуцирующих бактерий (например, *Proteus mirabilis*) необходимо исключить формирование камней в мочевыводящих путях.
- У мужчин следует провести пальцевое ректальное исследование для исключения заболеваний предстательной железы.

2.3. Лечение

2.3.1. Пациенты без выявленных факторов риска

- ББ не является причиной заболеваний почек.
- Скрининг и лечение пациентов, у которых отсутствуют факторы риска, не рекомендуются.

2.3.2. Пациенты с ББ и рецидивирующей ИМП

- Исследования показали, что лечение ББ у женщин с рецидивирующей ИМП при отсутствии выявленных факторов риска увеличивает вероятность развития в последующем эпизода симптоматической ИМП.
- Протективный эффект ББ может использоваться как часть стратегии предупреждения рецидивов ИМП у женщин.
- Лечение ББ у этой категории пациенток не рекомендуется.
- Вместе с тем иногда, эрадикация штамма, признанного в качестве этиологического агента при эпизоде рецидива ИМП, может быть оправдана.
- У мужчин с рецидивирующей ИМП и ББ должен предполагаться хронический бактериальный простатит, и требуется его лечение при подтверждении.

2.3.3. Беременные женщины

- Антибактериальная терапия (АБТ) существенно снижает число клинических эпизодов ИМП по сравнению с плацебо или отсутствием лечения.
- Лечение ББ у беременных приводит к уменьшению вероятности преждевременных родов или рождения детей с низкой массой тела.

- На основании положительного влияния антибактериального лечения на мать и плод необходимо проводить скрининг и лечение ББ у беременных женщин.
- Предлагались различные схемы АБТ: однократная доза препарата, короткий курс (2–7 дней), длительный курс (8–14 дней), непрерывный курс (до родов).
- Длительные и непрерывные курсы АБТ в настоящее время не применяются.
- Лечение одной дозой имеет низкий уровень нежелательных явлений, однако приводит к существенному повышению частоты рождения детей с низкой массой тела.
- Вследствие этого для лечения ББ при беременности должен назначаться стандартный короткий курс АБТ, однако отмечается, что общее качество научной доказательной базы, поддерживающей эту рекомендацию, невысокое.

2.3.4. Пациенты с установленными факторами риска

2.3.4.1. Сахарный диабет

- Сахарный диабет, даже компенсированный, коррелирует с высокой частотой ББ.
- Вместе с тем нелеченая ББ не коррелирует с вероятностью развития диабетической нефропатии.
- Скрининг и лечение ББ у пациентов с хорошо регулируемым сахарным диабетом не рекомендуются.
- Плохо регулируемый сахарный диабет является фактором риска для развития симптоматической ИМП и инфекционных осложнений.

2.3.4.2. ББ у женщин постменопаузального возраста

- У женщин пожилого возраста увеличивается частота встречаемости ББ.
- Вместе с тем ББ у этой категории пациенток не требует лечения.

2.3.4.3. Пожилые пациенты в домах престарелых

- Частота встречаемости ББ у этой категории пациентов составляет 15–50 %.
- Дифференциальный диагноз между ББ и симптоматической ИМП затруднен из-за наличия у пациентов множественных сопутствующих заболеваний и нарушения ментального статуса.
- Однако скрининг и лечение ББ у пациентов этой группы не рекомендуются.

2.3.4.4. Пациенты с почечными трансплантатами

- АБТ не снижает распространенности ББ или развития симптоматической ИМП у этой категории пациентов.

- При длительном наблюдении отсутствуют существенные различия в количестве случаев потери трансплантата или нарушения почечной функции.
- Лечение ББ у пациентов с почечным трансплантатом не рекомендуется.

2.3.4.5. Пациенты с дисфункцией и/или реконструкцией нижних мочевыводящих путей

- У пациентов с дисфункцией нижних мочевыводящих путей (например, с нейрогенным мочевым пузырем вследствие рассеянного склероза, повреждений спинного мозга, с неполным опорожнением мочевого пузыря, с интермиттирующей катетеризацией, с неоциститом, ортотопическим замещением мочевого пузыря, илеальным кондуитом) часто отмечается колонизация микроорганизмами.
- Преимущества лечения ББ у этих групп пациентов не выявлены.
- Колонизация мочевыводящих путей штаммом *Escherichia coli* 83972 может иметь потенциальный защитный эффект против симптоматических рецидивов.
- Скрининг и лечение ББ у пациентов этих групп не рекомендуются.

2.3.4.6. Пациенты с катетерами в мочевыводящих путях

- Пациенты с постоянным катетером или цистостомическим и нефростомическим дренажами неизменно становятся носителями ББ, которая не исчезает в результате АБТ.
- Это справедливо также для пациентов с ББ и постоянными мочеточниковыми стентами.
- Рутинное лечение катетерассоциированной бактериурии не рекомендуется.
- При установке/замене нефростомического дренажа и мочеточниковых стентов ББ рассматривается как фактор риска развития инфекционных осложнений.
- В связи с этим перед данной процедурой показаны скрининг и лечение ББ.

2.3.4.7. Пациенты с иммунодефицитом и кандидурией

- Эти группы пациентов должны рассматриваться индивидуально, и преимущества скрининга и лечения ББ необходимо оценивать в каждом конкретном случае.
- Пациенты с асимптоматической кандидурией имеют (но необязательно) скрытое расстройство или дефект.
- Лечение асимптоматической кандидурии у пациентов с неосложненным анамнезом не рекомендуется.

2.3.4.8. Перед урологическими операциями

- При диагностических и терапевтических процедурах без вскрытия мочевыводящих путей ББ обычно не рассматривается как фактор риска, поэтому скрининг и лечение не являются обязательными.
- При процедурах со вскрытием мочевыводящих путей и нарушением целостности слизистой оболочки, особенно в ходе эндоурологических операций, бактериурия считается фактором риска.
- Перед вмешательствами должно быть выполнено бактериологическое исследование мочи и в случае выявления ББ проведено предоперационное лечение.

2.3.4.9. Фармакологическое лечение

- Антибактериальное лечение ББ и его продолжительность зависят от пола, наличия заболеваний и факторов риска.
- Лечение должно быть целенаправленным, а не эмпирическим.
- При наличии у пациентов с ББ жалоб на запах и умеренную дизурию может быть рекомендован гексаметилентетрамин (уротропин) 1 г 2–3 раза в день и обильное питье.

3. Неосложненный бактериальный цистит

3.1. Определение

Неосложненный цистит характеризуется как острый, спорадический или рецидивирующий цистит у небеременных женщин пременопаузального возраста с отсутствием анатомических и функциональных изменений мочевыводящих путей и сопутствующих заболеваний.

3.2. Эпидемиология, этиология и патофизиология

- Половина женщин в мире в течение жизни имели, по крайней мере однократно, эпизод цистита.
- Приблизительно у одной из трех женщин разовьется один эпизод цистита к 24 годам.
- Факторы риска включают половой контакт, применение спермицидов, наличие нового полового партнера, ИМП в детстве и у матери.
- Спектр этиологических агентов как при неосложненном бактериальном цистите, так и пиелонефрите одинаков и представлен *E. coli* в 70–95 % случаев, а в 5–10 % *Staphylococcus saprophyticus*. Иногда выделяются другие *Enterobacteriaceae*, такие как *P. mirabilis* и *Klebsiella spp.*

3.3. Диагностика

3.3.1. Клинический диагноз

Диагноз с высокой степенью вероятности может быть поставлен на основании истории расстройств мочеиспускания (дизурия, поллакиурия и urgenность) и отсутствия выделений из влагалища. У женщин пожилого возраста мочеполовые симптомы не обязательно обусловлены циститом.

3.3.2. Дифференциальный диагноз

Неосложненный цистит следует дифференцировать от ББ, которая не является инфекцией, а обусловлена скорее комменсальной колонизацией и не требует скрининга и лечения, за исключением определенных случаев, когда она представляет собой фактор риска.

3.3.3. Лабораторная диагностика

Анализ мочи, выполненный с помощью тест-полосок, считается разумной альтернативой бактериологическому исследованию. Урокультура рекомендуется в следующих ситуациях:

- подозрение на острый пиелонефрит;
- сохранение симптомов или их повторное появление через 2–4 нед после окончания лечения;
- наличие атипических симптомов у пациентов женского пола;
- беременность;
- подозрение на ИМП у пациентов мужского пола.

У женщин с симптомами неосложненного цистита бактериальный титр 10^3 КОЕ/мл уропатогенов считается диагностически значимым. При наличии у пациентки атипических симптомов, а также в случае неэффективности назначенной адекватной антимикробной терапии необходимо провести дополнительное обследование.

3.4. Лечение

Таблица 2. АБТ острого неосложненного цистита у женщин в перименопаузальном периоде

Препараты выбора (назначается только 1 препарат из перечисленных)	Альтернативные препараты (назначается только 1 препарат из перечисленных)
Фосфомицина трометамол 3 г однократно	Офлоксацин внутрь 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней
Фуразидина калиевая соль с магния карбонатом основным по 50–100 мг 3 раза в сутки в течение 5–7 дней (противопоказан при беременности, грудном вскармливании)	Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней
Нитрофурантоин 100 мг 3–4 раза в сутки в течение 5 дней (противопоказан при недостаточности фермента глюкозо-6-фосфатдегидроге- назы, почечной недостаточности)	Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней
	Цефтибутен внутрь 400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней
	Цефиксим 400 мг 1 раз в день в течение 5–7 дней

Фосфомицина трометамол применяется только для лечения ИМП, при приеме 3 г препарата однократно его концентрация в моче превышает минимально ингибирующие концентрации для возбудителей ИМП в тысячи раз. Альтернативные антимикробные препараты ко-тримоксазол ($160/800\text{ мг}$ 2 раза в сутки в течение 3 дней) или триметоприм (200 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней) могут назначаться только в регионах, где резистентность *E. coli* к ним составляет $<20\%$. Частота устойчивости к фторхинолонам в РФ превышает для *Enterobacteriaceae* 15% , *E. coli* — 10% . Фторхинолоны не рассматриваются как препараты первого выбора из-за нежелательных явлений, включая негативные коллатеральные эффекты и селекцию резистентных штаммов.

Поскольку доминирующим путем инфицирования нижних мочевыводящих путей у женщин является восходящий путь, в лечении пациенток с неосложненным циститом особое значение приобретают своевременная диагностика и терапия цервиковагинитов и вульвовагинитов смешанной этиологии, а также нормализация влагалищного микроциноза. С этой целью в странах Европы и в России длительное время применяется еще один представитель класса нитрофуранов препарат нифурател — 5-[метилтио]-метил-3[(5-нитрофурурильден)амино]-2-оксазолидинон. Нифурател обладает широким спектром активности против микроорганизмов, ответственных за развитие инфекции мочеполовых путей, таких как *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Trichomonas vaginalis*, аэробных и анаэробных бактерий, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp.*, *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma spp.* В связи с отсутствием активности против *Lactobacillus spp.* он не оказывает влияния на вагинальную микрофлору и биоценоз кишечника, возможно применение нифуратела при беременности.

Антибактериальная активность в отношении основных уропатогенов, преимущественно *Escherichia coli*, равна или превышает активность нитрофурантоина, что позволяет рассматривать нифурател как еще одну альтернативу для эффективного лечения ИМП. Суточная доза нифуратела составляет $600\text{--}1200\text{ мг}$, разделенная на 3 приема. Помимо пероральной терапии может быть назначено местное лечение сопутствующих вульвовагинитов смешанной этиологии. Влагалищная форма препарата содержит комбинацию нифуратела и нистатина. По мере подавления патогенной флоры в мочеполовой системе препарат может способствовать росту лакто- и бифидобактерий и восстановлению нормоциноза влагалища.

Аминопенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, такие как ампициллин/сульбактам или амоксициллин/клавулановая кислота и пероральные цефалоспорины в целом, не так эффективны при коротких курсах терапии и не рекомендуются для эмпирического лечения, но могут применяться в отдельных случаях.

3.4.1. Цистит у беременных

- Для лечения острого цистита у беременных также назначаются короткие курсы АБТ разрешенными препаратами.
- Препаратами выбора являются фосфомицина трометамол (3 г внутрь однократно), цефалоспорины (цефиксим 400 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней, цефтибутен 400 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней), нитрофурантоин (внутри 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней; не назначается перед родами в связи с возможностью развития гемолитической анемии у новорожденных, имеющих дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), амоксициллин/клавуланат (внутри 625 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней).

3.4.2. Цистит у мужчин

- Неосложненный цистит без вовлечения предстательной железы не встречается, поэтому у мужчин с симптомами ИМП проводят лечение антимикробными препаратами, хорошо проникающими в ткань железы.
- Рекомендуются лечение продолжительностью не менее 7 дней, предпочтительно триметоприм/сульфаметоксазолом или фторхинолонами с учетом чувствительности.

3.4.3. Почечная недостаточность

- У пациентов с почечной недостаточностью на выбор антимикробных препаратов влияет состояние почечной экскреции.
- Дозу препарата можно не изменять пока величина клубочковой фильтрации не становится <20 мл/мин (за исключением антибиотиков с нефротоксичным действием, например аминогликозидов).
- Комбинация диуретика фуросемида и цефалоспорины является нефротоксичной.
- Нитрофурантоин и тетрациклины противопоказаны в отличие от доксициклина.

3.5. Наблюдение

При отсутствии у пациентов симптомов ИМП после лечения выполнение анализов мочи или бактериологического исследования мочи считается необязательным. У женщин, отмечающих сохранение симптомов в конце курса лечения или их появление снова в течение 2 нед, необходимо бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности возбудителей. Повторный курс лечения продолжительностью 7 дней проводят другим антимикробным препаратом.

4. Рецидивирующая ИМП

Рецидивирующая ИМП (РИМП) является рецидивом неосложненной и/или осложненной ИМП с частотой не менее 3 эпизодов в течение 1 года или 2 эпизодов в течение 6 мес. Рецидивирующая инфекция может развиваться как в нижних (цистит), так и в верхних (пиелонефрит) мочевыводящих путях. Вместе с тем повторный пиелонефрит должен рассматриваться с учетом осложненной этиологии.

4.1. Диагностика

Факторы риска РИМП представлены в табл. 3. Требуется исключение многих факторов, поддерживающих заболевание, как урологических, так и сопутствующих. Диагноз РИМП должен быть подтвержден результатами бактериологического исследования мочи. Получены данные о генетической предрасположенности к нарушениям со стороны врожденного мукозального иммунитета, способности уропатогенной кишечной палочки избегать механизмов иммунного ответа слизистых оболочек. Расширенное обследование, включающее цистоскопию, лучевые методы диагностики и др., в рутинной практике не рекомендуется, поскольку имеет низкую диагностическую ценность. Тем не менее оно должно применяться немедленно в нетипичных случаях, при подозрении на мочекаменную болезнь или обструкцию мочевыводящих путей.

Таблица 3. Возрастные факторы риска РИМП у женщин

Молодые женщины и женщины пременопаузального возраста	Женщины в постменопаузальном периоде
Половой контакт Применение спермицидов Новый половой партнер ИМП у матери Наличие ИМП в детском возрасте Секреторный статус (система группы крови АВ0 состоит из антигенов, обнаруженных на внешней поверхности эритроцитов и соответствующих антител в сыворотке. Антигены, которые присутствуют в крови, также будут найдены в других биологических жидкостях, таких как слюна)	Эпизоды ИМП перед наступлением менопаузы Недержание мочи Атрофический вагинит вследствие эстрогенодефицита Цистоцеле Наличие остаточной мочи Секреторный статус Катетеризации мочевого пузыря и нарушение функции нижних мочевыводящих путей у женщин пожилого возраста

4.2. Лечение и наблюдение

4.2.1. Профилактика РИМП

- выявление и устранение факторов риска;
- применение методов не антимикробной профилактики;
- антимикробную профилактику.

Рекомендуется также изменение образа жизни, что предполагает:

- строгое соблюдение гигиенических приемов;
- употребление большого количества жидкости;
- правильный суточный ритм мочеиспусканий, принудительное мочеиспускание после полового акта.

4.2.2. Не антимикробная профилактика

4.2.2.1. Гормональная профилактика

В постменопаузальном периоде женщинам рекомендуется интравагинальное (но не пероральное) применение эстрогенов в виде крема или свечей.

4.2.2.2. Иммуноактивная профилактика

- Рекомендуется иммунопрофилактика препаратом ОМ-89 (Uro-Vaxom®), являющимся лиофилизатом бактериального лизата 18 штаммов кишечной палочки. Препарат активирует врожденный иммунный ответ слизистых оболочек и специфический иммунный ответ организма. Препарат назначают независимо от вида возбудителя. Отмечено уменьшение числа рецидивов цистита от 35 до 65 %, потребления антибиотиков, случаев лейкоцитурии и бактериурии.
- Влагалищная вакцина Urovac® незначительно редуцирует РИМП. Ведутся работы по созданию новых вакцин для профилактики РИМП.
- В РФ в комплексном лечении и в целях профилактики РИМП применяется препарат Ингарон® отечественного производства. Препарат представляет собой рекомбинантный интерферон гамма человека, полученный микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *E. coli*. Интерферон гамма (иммунный интерферон) является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцентами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки, CD4 Th1 клетки и CD8 цитотоксические супрессорные клетки. Рецепторы к интерферону гамма имеют макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. Интерферон гамма активирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микробицидность, цито-

токсичность, продукцию цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, тем самым вызывая гибель внутриклеточных микроорганизмов.

В урологической клинике МГМСУ пациенткам с рецидивирующим циститом препарат назначают в средней суточной дозе 500 тыс. МЕ. Вводится 1 раз в сутки, подкожно, через день. Курс лечения составляет 5 инъекций.

4.2.2.3. Профилактика пробиотиками (*Lactobacillus spp.*)

Профилактика рецидивов пробиотиками основана на микробном антагонизме. Интравагинальные аппликации препаратов лактобактерий 1–2 раза в неделю уменьшают число рецидивов ИМП. Рекомендуется применение только препаратов, содержащих *Lactobacillus rhamnosus GR-1*, *Lactobacillus reuteri RC-14*, а также *L. crispatus*.

4.2.2.4. Профилактика продуктами клюквы

Альтернативным методом профилактики рецидивирующего цистита является также использование продуктов клюквы — клюквенного сока или экстракта ягод клюквы с витамином С (БАД «Монурель»). Рекомендуется 1 таблетка в день перед сном после опорожнения мочевого пузыря в течение 15 дней каждого месяца в течение 3 мес.

4.2.2.5. Профилактика D-mannose

D-mannose — моносахарид с общей формулой $C_6H_{12}O_6$ (изомер глюкозы) — компонент многих полисахаридов и смешанных биополимеров растительного, животного и бактериального происхождения. Манноза практически не метаболизируется в организме человека, при приеме внутрь не влияет на углеводный обмен и не изменяет его. Манноза экскретируется в мочу и связывается с адгезинами уропатогенной кишечной палочки, препятствуя дальнейшей ее адгезии к уротелию и развитию инфекционно-воспалительного процесса. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании было показано, что доза D-mannose 2 г значительно эффективнее, чем плацебо и 50 мг нитрофурантоина в профилактике РИМП. Опубликованы результаты исследований эффективности D-mannose в сравнении с прулифлоксацином и триметоприм/сульфаметоксазолом. В РФ зарегистрирована БАД «Цистэль», содержащая маннозу. Эксперты EAU рекомендуют продолжить клиническое изучение эффективности D-mannose.

4.2.2.6. Растительные препараты

Имеются доказательные данные об эффективности применения для лечения и профилактики РИМП растительного препарата канефрон Н, в состав которого входят трава золототысячника, корень любистока и листья розмарина. Препарат обладает мочегон-

ным, противовоспалительным, спазмолитическим, антимикробным, сосудорасширяющим и нефропротекторным действиями. Возможно длительное применение по 2 таблетки или 50 капель 3 раза в день продолжительностью от 1 до 3 мес. Препарат также можно применять у беременных при НИМП.

4.2.2.7. Эндовезикальные инстилляции

Эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата применяются для восстановления гликозаминогликанового слоя (GAG) уротелия у пациентов с интерстициальным циститом, гиперактивным мочевым пузырем, постлучевым циститом и для профилактики РИМП.

4.2.2.8. Бактериофаготерапия РИМП

Лечебно-профилактические бактериофаги представляют собой комплексы поликлональных высоковирулентных бактериальных вирусов, вызывающих гибель гомологичных видов бактерий. Бактериофаги не угнетают нормальную микрофлору, не подавляют иммунную защиту, на их активность не влияет наличие резистентности бактерий к антибиотикам. Применяются следующие препараты бактериофагов: стафилококковый, протейный, стрептококковый, синегнойный, клебсиеллезный, колибациллярный бактериофаг и комбинированные. Препараты назначаются пациентам с РИМП строго после определения чувствительности возбудителя к данному препарату.

4.2.3. Антимикробная профилактика РИМП

4.2.3.1. Длительная антимикробная профилактика низкими дозами и посткоитальная профилактика

В рекомендациях EAU для профилактики РИМП антимикробные препараты предлагается назначать длительно (от 3 до 6 мес) в низких дозах или после полового акта. Оба режима дозирования препаратов уменьшают риск развития РИМП. Решение о назначении АБТ должно приниматься после детального обсуждения в случае неэффективности поведенческой терапии и мер не антимикробной профилактики. Рекомендуется назначение нитрофурантоина 50 мг или 100 мг в день однократно, фосфомицина трометамола 3 г каждые 10 дней, а во время беременности — цефалексина 125 мг или 250 мг или цефаклора 250 мг 1 раз в день. В Российских федеральных рекомендациях по антимикробной терапии и профилактике ИМП отмечается, что длительный прием антимикробных препаратов в субингибирующих дозах приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов, способствует биопленкообразованию, а после прекращения лечения отмечается высокая частота рецидивов, достигающая 60 %. Предлагается лечение обострений ИМП полными курсовыми дозами антимикробных препаратов.

5. Неосложненный пиелонефрит

Неосложненный пиелонефрит определяется как пиелонефрит у небеременных женщин пременопаузального возраста при отсутствии аномалий мочевыводящих путей и сопутствующих заболеваний.

5.1. Диагностика

5.1.1. Клинический диагноз

Клиническая картина острого пиелонефрита характеризуется лихорадкой ($>38^{\circ}\text{C}$), ознобом, болью в поясничной области, тошнотой, рвотой, напряжением мышц в костoverтебральном углу, может сопровождаться типичными симптомами цистита. Беременные женщины с острым пиелонефритом нуждаются в особом внимании, поскольку воспалительный процесс влияет на плод и может приводить к преждевременным родам.

5.1.2. Дифференциальный диагноз

Жизненно важно быстро провести дифференциальную диагностику между неосложненным и осложненным (обструктивным) пиелонефритом в целях предупреждения возможного развития уросепсиса. Применяются различные методы лучевой диагностики (см. ниже).

5.1.3. Лабораторная диагностика

Проводится определение содержания в моче лейкоцитов, эритроцитов и нитритов. Бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам у пациентов с пиелонефритом является обязательным во всех случаях.

5.1.4. Методы лучевой диагностики

Ультразвуковое исследование (УЗИ) верхних мочевыводящих путей позволяет исключить их обструкцию и наличие конкрементов. Дополнительные исследования, такие как компьютерная томография (КТ), экскреторная урография или динамическая нефросцинтиграфия (DMSA), должны выполняться пациентам с сохраняющейся лихорадкой после 72 ч лечения. Для выявления осложняющих факторов у беременных женщин рекомендуется УЗИ или магнитно-резонансная томография (МРТ).

5.2. Лечение

5.2.1. Острый неосложненный пиелонефрит нетяжелого течения

При отсутствии факторов, способных значительно нарушить всасывание препаратов в ЖКТ, антибиотики должны назначаться перорально. Для эмпирического перорального лечения неосложненного пиелонефрита рекомендуются фторхинолоны и цефалоспорины (табл. 4). Вместе с тем пероральные цефалоспорины достигают существенно меньших концентраций по сравнению с препаратами для внутривенного введения. Необходимо учитывать уровень региональной резистентности к фторхинолонам, который должен быть <10 %. Другие антимикробные препараты, такие как нитрофурантоин, фосфомицин, не применяются, поскольку не создают достаточной концентрации в почечной паренхиме. При наличии гиперчувствительности к фторхинолонам или выявленной резистентности к ним назначают пероральные бета-лактамы или, в ряде случаев, триметоприм-сульфаметоксазол (160/800 мг), если уропатогены к ним чувствительны. В случае отсутствия результатов определения чувствительности для стартовой терапии применяют внутривенно препарат с длительным периодом действия (например, цефтриаксон).

Таблица 4. Лекарственные препараты для лечения острого неосложненного пиелонефрита нетяжелого течения

Терапия выбора	
Левифлоксацин	Внутрь 500 мг 1 раз в сутки в течение 7–10 дней
Левифлоксацин	Внутрь 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней
Ципрофлоксацин	Внутрь 500–750 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней
Ципрофлоксацин	Внутрь 100 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней
Только при известной чувствительности возбудителя	
Амоксициллин/клавуланат	Внутрь 0,5/0,125 г 3 раза в сутки в течение 14 дней
Цефтибутен	Внутрь 400 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней
Цефиксим	Внутрь 400 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней

5.2.2. Острый неосложненный пиелонефрит тяжелого течения

Пациентам показана госпитализация для обследования, выявления осложняющих факторов и лечения. Стартовая терапия начинается парентерально с внутривенного

введения фторхинолонов, аминогликозидов, цефалоспоринов расширенного спектра действия или карбапенемов (табл. 5). Выбор между этими препаратами должен зависеть от уровня региональной резистентности уропатогенов и оптимизирован по результатам определения чувствительности к препаратам. Пациентам с клинической картиной уросепсиса оправдано эмпирическое назначение препаратов, действующих на микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). После клинического улучшения возможна смена парентеральной АБТ на пероральную.

Таблица 5. Препараты выбора и альтернативные антибиотики для лечения острого неосложненного пиелонефрита тяжелого течения

Стартовая парентеральная терапия Терапия выбора		Альтернативная терапия (при известной чувствительности и БЛРС <10 %)	
Эртапенем	в/м, в/в 1 г 1 раз в сутки в течение 7–10 дней	Левифлоксацин	в/в 500 мг 1–2 раза в сутки в течение 10 дней
Имипенем/цестатагин	в/в 500 мг 4 раза в сутки в течение 7–10 дней	Ципрофлоксацин + амикацин	в/в 800 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней в/в 15 мг/кг 1 раз в сутки (не более 7 дней)
Меропенем	в/в 1 г 3 раза в сутки в течение 7–10 дней	Цефтазидим	в/в, в/м 2 г 3 раза в сутки в течение 10–14 дней
Пиперациллин/тазобактам	в/в 2,25 г 4 раза в сутки в течение 7–10 дней	Цефотаксим	в/в, в/м 2 г 3 раза в сутки в течение 14 дней
Тикарциллин/клавуланат + Амикацин	в/в 3,2 г 3 раза в сутки в течение 7–10 дней в/в 15 мг/кг 1 раз в сутки (не более 7 дней)	Цефтриаксон	в/в, в/м 1–2 г 1 раз в сутки в течение 14 дней
		Цефепим + амикацин	в/в, в/м 2 г 2 раза в сутки в течение 14 дней в/в 15 мг/кг 1 раз в сутки (не более 7 дней)

После клинического улучшения состояния возможен перевод пациента на пероральные фторхинолоны, общая продолжительность АБТ должна составлять 10 дней: левофлоксацин 750 мг 1 раз в сутки или ципрофлоксацин 1000 мг 1 раз в сутки.

У беременных женщин с легкими клиническими признаками острого пиелонефрита возможно амбулаторное лечение с назначением соответствующих антибиотиков при возможности тщательного наблюдения. В более тяжелых случаях пиелонефрита показана госпитализация пациенток. После клинического улучшения возможна смена парентеральной АБТ на пероральную, общая продолжительность лечения должна составить 7–10 дней. У мужчин с фебрильной ИМП, пиелонефритом или РИМП при подозрении на наличие осложняющих факторов рекомендуется минимальная продолжительность курса АБТ в течение 2 нед, при этом предпочтение отдается фторхинолонам из-за их хорошего проникновения в ткань предстательной железы.

6. Заключение

Проблема ИМП в урологии всегда являлась крайне актуальной и до сих пор остается в поле зрения специалистов во всем мире. В эру возрастающей микробной резистентности адекватное и рациональное назначение антимикробных препаратов приобретает особое значение, как для излечения урологического пациента, так и для здоровья общества, поскольку оно во многом зависит от снижения риска развития резистентности микроорганизмов.

Министерство здравоохранения РФ в 2017 г. завершит разработку национального плана по борьбе с распространением лекарственной устойчивости бактерий. В основу национального плана заложены 5 ключевых пунктов в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Первое — это повышение информированности о проблеме устойчивости к антибиотикам, второе — улучшение эпидемиологического надзора за резистентными микроорганизмами, третье — создание новых препаратов, четвертое — улучшение диагностики и пятое — создание финансовой основы для того, чтобы исследования в этой области проводились постоянно. Одним из приоритетных направлений работы должно стать развитие системы контроля за распространением антибиотиков. Соблюдение стандартов и клинических рекомендаций является неотъемлемой частью этой работы для каждого врача.

Работа выполнена при поддержке РФФ, соглашение № 16-15-00233.

Список литературы

1. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. URL: www.uroweb.org
2. Naber K.G., Schito G., Botto H., Palou J., Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54(5):1164–75.
3. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2017.
4. Урология. Клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 480 с.
5. Колонтарев К.Б., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Сравнительный анализ антибактериальной терапии острого цистита. *Урология* 2013;3:112–122.
6. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Касян Г.Р., Цыбуля О.А. Обзор препаратов для лечения неосложненного цистита у женщин. *Медицинский совет* 2010;7–8:60–66.
7. Зайцев А.В., Тупкина Н.В. Рецидивирующая инфекция мочевых путей — междисциплинарная проблема. *Медицинский совет* 2014;19(Урология):36–44.
8. Naber K.G., Алиджанов Ж.Ф. Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей? *Урология* 2014;6:5–13.
9. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Trogias A.G., Karadima M., Kapaskelis A.M., Rafailidis P.I., Athanasiou S. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(9):1862–77. DOI: 10.1093/jac/dkq237.
10. Köves B., Cai T., Veeratterapillay R., Pickard R. et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol* 2017 Jul 25. pii: S0302–2838(17)30602–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.014.

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Часть 1

Редактор-корректор: М.А. Андросова

Дизайн и верстка: Е.В. Степанова

Подписано в печать 17.11.2017 г.

Формат 148 × 210 мм

Гарнитура GaramondNarrowC

Печать офсетная.

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Тверской Печатный Двор»

Заказ № ???

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
109443, Москва, Каширское ш., 24, стр. 15

Тел./факс: +7 (499) 929-96-19

E-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

