

Диагностика и лечение инфекций мочевыводящих путей и пиелонефрита

David R. Lane, MD^a, Sukhjit S. Takhar, MD^{b,c}

^aОтделение неотложной медицины, Georgetown University Hospital & Washington Hospital Center, Georgetown University School of Medicine, 3800 Reservoir Road Northwest, Washington, DC 20007, USA

^bОтделение неотложной медицины, Brigham and Women's Hospital, Neville House, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA

^cГарвардская медицинская школа, Boston, MA, USA

Emerg Med Clin N Am 29 (2011) 539–552

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются наиболее распространенной бактериальной патологией, лечение которой проводят в амбулаторных условиях. Эти заболевания могут варьировать по тяжести от цистита с минимальной симптоматикой до тяжелого септического шока. Диагноз неосложненного цистита устанавливают на основании анамнеза и физикального обследования и подтверждают при помощи анализа мочи. Лишь в некоторых случаях необходимо проведение бактериального посева мочи: при осложненных ИМП, рецидивирующих инфекциях и в случаях, когда эмпирическое лечение оказалось неэффективным. Компьютерную томографию или ультразвуковую визуализацию проводят пациентам с тяжелым или не отвечающим на лечение пиелонефритом. Адекватная противомикробная терапия должна быстро уменьшать выраженность симптомов при всех ИМП. Выбор противомикробной терапии следует проводить, руководствуясь антибиотикограммами данного региона, с большой осторожностью, с целью свести к минимуму возрастающую устойчивость к антибиотикам. Врачи неотложной помощи должны рассматривать 5-дневный курс нитрофурантоина при неосложненных циститах и 7-дневный курс фторхинолонов при неосложненных пиелонефритах в качестве терапии первой линии. Лечение может быть в дальнейшем адаптировано в соответствии с тяжестью заболевания, анализом индивидуальных факторов риска и устойчивости к противомикробным препаратам.

Ключевые слова: мочево́й, пиелонефрит, цистит.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных бактериальных инфекций, встречающихся у амбулаторных пациентов [1, 2]. В 2005 году у 1,8 миллиона пациентов отделений неотложной помощи (ОНП) были диагностированы ИМП и почти у 5% всех пациентов в ОНП отмечаются жалобы со стороны урогенитального тракта (УГТ) [3]. Более 50% женщин хотя бы один раз в своей жизни сталкиваются с ИМП, а около 10% женщин имеют ежегодные обострения заболевания [4]. Знакомство с самой современной литературой и методическими рекомендациями клинической практики, а также знание причин резистентности к препаратам имеют очень важное значение для практикующих врачей неотложной помощи (ВНП). Целевая и адекватная терапия может значительно снизить заболеваемость и смертность, связанных с этим спектром заболеваний, а также уменьшить развитие резистентности уропатогенов к противомикробным препаратам. В статье описаны эпидемиология и факторы риска развития ИМП и уточнен ряд диагностических средств и лечебных мероприятий, которые наилучшим образом можно применять в практике и эффективно лечить пациентов с ИМП.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

ИМП разделяют на 2 основные категории: инфекции нижних и верхних мочевых путей. В широком смысле их

можно считать воспалительной реакцией мочевых путей на микроорганизмы. ИМП варьируют от бессимптомных случаев до угрожающего жизни септического шока. Они могут быть внебольничными или обусловленными установленным катетером.

Бессимптомная бактериурия (ББУ) – это наличие значительного количества бактерий с или без пиурии в анализе мочи без признаков или симптомов, которые можно связать с ИМП. Обычно она ассоциируется с единственным микроорганизмом, выделенным в количестве не менее 100 000 колониеобразующих единиц (КОЕ) на миллилитр [5]. Скрининг и лечение обычно не рекомендуется, за исключением беременных или мужчин, которым предстоит трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРПЖ) [6, 7].

Цистит, или инфекция нижних мочевых путей, является острой бактериальной инфекцией мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, в то время как пиелонефрит – это инфекция верхних мочевых путей, включая мочеточники или почки. Дифференциальная диагностика основывается на анамнезе и обследовании.

Неосложненные ИМП встречаются у молодых здоровых небеременных женщин со структурно и функционально нормальными мочевыводящими путями [8]. Осложненными ИМП считают заболевания, возникшие в любом другом случае: у всех мужчин и женщин с наличием структурных или функциональных урогенитальных нарушений, или предрасполагающих заболеваний, повышающих риск инфекции и рецидива, или состояний, которые снижают эффективность антибактериальной терапии (табл. 1). Пиелонефриты, так же, как и циститы, могут неосложненными либо осложненными, в соответствии с этими параметрами.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

ИМП широко распространены, особенно у женщин, при этом 11% женщин сообщают об ИМП каждый год, а полови-

Таблица 1

Состояния, при которых ИМП расценивают как осложненные

- Беременность
- Сахарный диабет
- Мужской пол
- Иммуносупрессия
- Прием иммуносупрессивных агентов
- Наличие синдрома приобретенного иммунного дефицита (СПИД) и других иммунокомпрометирующих состояний
- Функциональная патология УГТ
- Установленный мочево́й катетер, нейрогенный мочево́й пузырь
- Структурная патология УГТ
- Почечные камни, мочепузырно-кишечный свищ, поликистоз почек, почечный трансплантат

на всех женщин хотя бы один раз в жизни сталкиваются с этой патологией [4]. К другим группам повышенного риска развития ИМП, а также осложнений ИМП относятся младенцы, беременные, люди пожилого возраста, лица с сахарным диабетом, ВИЧ-инфицированные, пациенты после травм спинного мозга, установки катетеров или с урологическими аномалиями развития [1].

Существует много противоречий, касающихся факторов риска и профилактики ИМП. Доказанные факторы риска ИМП у молодых женщин – это эпизоды цистита в анамнезе, недавняя сексуальная активность и использование спермицидных агентов во время полового акта [9]. Шансы развития ИМП повышаются в 60 раз в течение первых 48 ч после полового акта [10, 11]. Обычное рекомендуемое лечение для уменьшения частоты ИМП – увеличение гидратации и немедленное мочеиспускание или спринцевание после коитуса – не имеет под собой доказательной базы [12]. Клюква, таблетки из клюквы и клюквенный сок могут быть эффективны для профилактики рецидивирующих ИМП, особенно у сексуально активных взрослых женщин. Однако ежедневное потребление сока клюквы должно составлять от 200 до 750 мл, в несколько приемов в течение дня, а результат при этом может быть достигнут лишь умеренный [13, 14].

Дополнительные факторы риска имеют важное значение в определенных подгруппах населения. У женщин постменопаузальный период, цистоцеле, недержание мочи или предшествующая операция на УГТ являются важными факторами риска рецидивирующего цистита [15]. У пожилых женщин риск развития ИМП повышается с возрастом и истощением, особенно при наличии нарушений мочеиспускания, сахарного диабета или при несоблюдении гигиены [16–19]. У мужчин факторы риска развития ИМП включают анальный секс с проникновением внутрь, отсутствие обрезания, инструментальные манипуляции на мочевом тракте, мочекаменную болезнь и гиперплазию предстательной железы [20].

МИКРОБИОЛОГИЯ

Бактериальные возбудители ИМП остаются неизменными на протяжении многих лет. Грамотрицательные бактерии являются основным патогеном в большинстве случаев. Однако ответ некоторых возбудителей на широко используемые противомикробные препараты в последние два десятилетия постепенно эволюционировал. Кишечная палочка остается главным возбудителем, вызывая от 75% до 90% эпизодов острого неосложненного цистита и большинство эпизодов осложненных ИМП и пиелонефритов [4]. Грамположительные организмы являются менее распространенными, однако инфицирование *Staphylococcus saprophyticus* составляет от 5% до 15% ИМП (в основном у молодых женщин) и, как правило, связан с циститом [21]. Если золотистый стафилококк выделяется из мочи, необходимо искать источник, который привел к инфицированию почки. Другие аэробные грамотрицательные палочки, такие, как штаммы *Klebsiella* и *Proteus mirabilis*, а также грамположительные энтерококки выделяются в большинстве остальных случаев [4].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Типичным клиническим проявлением цистита у женщин является учащение мочеиспускания, дизурические явления и императивные позывы при удовлетворительном общем состоянии. Также может отмечаться боль в надлобковой области и в пояснице. Симптомы цистита достаточно классические и повторяющиеся, поэтому самодиагностика в этом случае может быть точной: если женщина, у которой раньше ди-

агностировали цистит, отмечает симптомы, предполагающие рецидив, в 84–92% это свидетельствует о наличии инфекции [22, 23].

Вероятность цистита у женщин с дизурией, частым мочеиспусканием или макрогематурией составляет 50% [24]. Отсутствие симптомов вагинита или цервицита, таких, как вагинальное раздражение, кровотечение или выделения, повышает вероятность ИМП более чем до 90%, в то время как наличие таких симптомов снижает вероятность примерно до 30% [4]. Дальнейшее обследование женщин с симптомами вагинита или цервицита должно включать гинекологический осмотр с исследованием на потенциальную гоноорею, хламидиоз, бактериальный вагиноз, трихомоноз и кандидоз.

У пожилых женщин увеличение или появление недержания мочи является распространенным симптомом цистита [25], при этом у этой категории больных дополнительно может присутствовать множество неспецифических симптомов, в том числе изменение психического статуса или бред, общее недомогание, синдром системного воспалительного ответа или септический шок.

Как отмечалось ранее, дифференциация цистита от пиелонефрита основана на анамнезе и физикальном обследовании. Пиелонефрит можно диагностировать как у пациента в удовлетворительном состоянии, так и у больного в критическом состоянии с тяжелым сепсисом. Классические симптомы включают боль в боку или в животе, лихорадку и озноб, тошноту или рвоту. До 25% пациентов с пиелонефритом могут иметь двусторонние инфекции и, соответственно, боль, которая не является унилатеральной [6]. Обычно пациенты сообщают о предшествующих симптомах, связанных с циститом, хотя и не обязательно. Как и при многих заболеваниях, у пациентов с сахарным диабетом и людей пожилого возраста отмечена склонность к нетипичному течению заболевания. Отсутствие лихорадки и наличие измененного психического состояния являются распространенными симптомами в этих случаях [26].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Сбор мочи

Получение средней порции мочи с очищением наружного отверстия мочеиспускательного канала является распространенным методом забора мочи. Однако есть данные, свидетельствующие, что такая методика не снижает степень контаминации анализа, и обычное мочеиспускание в стерильный контейнер может также считаться адекватной методикой сбора анализов [27–29]. Для получения образцов с минимальным загрязнением применяют либо катетризацию мочевого пузыря, либо надлобковую аспирацию; однако обе методики причиняют пациенту ненужный дискомфорт и требуют использования специального инструментария, кроме того, приводят к риску попадания бактерий в мочевой пузырь [5].

Анализ мочи

Экспресс-полоски для мочи в значительной степени заменили микроскопию в качестве первичного диагностического инструмента для определения ИМП в амбулаторных условиях в связи с удобством и дешевизной, а их точность сопоставима с микроскопией мочи [5, 30]. На экспресс-полосках в основном определяют лейкоцитарную эстеразу как показатель пиурии и нитриты как показатель бактериурии, при этом чувствительность составляет 75% (67–100%), а специфичность – 82% (67–98%) [31]. Если оба показателя положительны, специфичность увеличивается до 98–100%, но чувствительность снижается до 35–84% [5]. Эти диагностические тесты в отдельности имеют ряд ограничений.

Только положительный показатель нитритов, по-видимому, более специфичен по сравнению с лейкоцитарной эстеразой при диагностике ИМП (95–98% против 59–96%), но полезность отдельно положительного показателя нитритов ограничена, поскольку такие уropатогены как *S.sarngrophiticus*, *Pseudomonas* или энтерококки не восстанавливают нитраты [32, 33]. Чувствительность лейкоцитарной эстеразы уменьшается при высоких уровнях белка или глюкозы в моче и может быть ложноположительной, если есть контаминация бактериями из влагалищных выделений при вагините или цервиците [5].

Микроскопия мочи ранее основывалась на ручном подсчете лейкоцитов для определения пиурии или оценки окраски по Граму для определения бактериурии. В современных больничных лабораториях большинство микроскопий автоматизированы [5]. Для пиурии, как правило, характерно количество более 10 лейкоцитов/мм³, коррелирующее с высокой концентрацией бактерий ($\geq 10^5$ КОЕ/мл). Метод Грама является надежным только при высокой концентрации бактерий ($\geq 10^5$ КОЕ/мл). Таким образом, результат данного метода не всегда положительный у пациентов с неосложненными ИМП, которые имеют симптомы при гораздо более низкой концентрации бактерий (10^2 – 10^3 КОЕ/мл). Из-за своей трудоемкости метод Грама для анализа мочи часто непрактичен и таким образом недоступен во многих больницах.

Для ВМП сложной является диагностика ИМП у пациентов со спорными мочевыми симптомами, например, при наличии в моче только лейкоцитарной эстеразы. Важно учитывать, что специфичность этого результата сама по себе хороша, однако несовершенна. Необходимо изучить широкий спектр вариантов для дифференцировки, включающий другие возможные причины воспаления или инфекций в брюшной полости или в малом тазу. Кроме того, в сомнительных случаях до назначения противомикробных препаратов важно рассмотреть альтернативные диагнозы. Лечение антибиотиками может маскировать признаки и симптомы и затруднять постановку окончательного диагноза.

Посев мочи

Посев мочи не является обязательным для постановки диагноза у больных с неосложненными ИМП; положительный результат по экспресс-полоскам или результаты микроскопии в сочетании с соответствующими клиническими симптомами являются достаточными. Посев мочи гораздо важнее проводить у пациентов с осложненными ИМП, рецидивирующими ИМП или пиелонефритом, потому что он помогает назначать правильное лечение при неудачной антибактериальной терапии. Желательно также выполнять бактериальный посев мочи у пациентов с высокой вероятностью ИМП, но с отрицательными результатами экспресс-тестов или микроскопии мочи. Тем не менее, диагноз ИМП должен вызывать сомнение при отсутствии пиурии.

Существуют некоторые разногласия по поводу определения положительной культуры, при этом следует учитывать несколько факторов. Например, при надлобковой аспирации результат может считаться положительным при наличии любой степени бактериурии. Традиционное значение, используемое большинством лабораторий, составляет 100 000 КОЕ/мл, что ассоциируется с высокой специфичностью и низкой чувствительностью теста. Тем не менее, было установлено, что у многих женщин с симптомами ИМП уropатогены выявляются в количестве менее 100 000 КОЕ/мл [34]. Если степень бактериурии больше или равна 10^2 КОЕ/мл при заборе мочи с очищением наружного отверстия мочеиспускательного канала с выделением одного бактериального агента, это следует рассматри-

вать как положительный тест [35]. Если же выделяется более 1 бактериальной культуры в анализе мочи, то положительной реакцией будет считаться значение 10^5 КОЕ/мл [5]. Таким образом, посев мочи с менее чем 10^2 КОЕ/мл следует считать неопределенным или отрицательным.

Визуализация

Визуализирующие методы диагностики обычно не требуются при принятии решений о лечении неосложненных ИМП, в частности, пиелонефрита [36]. Полезны такие методы в ОНП в первую очередь для больных с пиелонефритом в септическом состоянии или при неэффективности стартовой антибактериальной терапии. Пациенты, госпитализируемые с септическим шоком на фоне предполагаемого пиелонефрита, нуждаются в срочной визуализации, чтобы определить наличие инфицированных камней, препятствующих отхождению мочи. В целом, пациенты, которые клинически не реагируют на терапию в течение 48–72 ч, должны быть обследованы на предмет перинефрального абсцесса.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием позволяет получить наиболее полную информацию при подозрении на ИМП, определении камней в почках, околопочечных абсцессов, увеличении почек, обструкции, наличии газа, кровотечения и новообразованиях [37]. Ультразвуковой метод можно использовать для определения новообразований и обструкции, когда проведение КТ не представляется возможным, кроме того, высокая доступность этого метода и эффективность в острых ситуациях может увеличить его повседневное использование.

ЛЕЧЕНИЕ

Неосложненный цистит

Лечение неосложненного цистита было предметом многочисленных исследований в последние годы в связи с повышением степени устойчивости микроорганизмов к стандартным противомикробным препаратам. Кроме того, большое внимание начали уделять побочным эффектам терапии антибиотиками широкого спектра действия. Разумная эмпирическая терапия часто основывается на анализе антибиотикограмм. Тем не менее, ключевым ограничением этого подхода является то, что антибиотикограммы могут ложно переоценить резистентность уropатогенов, так как пациентам при обычных циститах и с типичными симптомами ИМП не проводят культуральную диагностику.

В последнее время Американское сообщество по изучению инфекционных болезней (IDSA) опубликовало обновленные клинические рекомендации [7]. В предыдущем руководстве IDSA, выпущенном в 1999 году, рекомендовалась пероральная терапия триметоприм-сульфаметоксазолом (ТМП-СМК) два раза в день в течение 3 дней в качестве стартовой терапии неосложненного цистита, за исключением популяций, в которых показатели резистентности превышают 10–20%, в этом случае назначали эмпирическую терапию фторхинолонами [38]. По неясным причинам на практике назначения врачей не всегда соответствовали этим рекомендациям, и фторхинолоны использовали более регулярно [4, 39, 40].

В 2010 году IDSA рекомендовало точно придерживаться схемы применения моногидрата нитрофурантоина /макрокристаллов по 100 мг внутрь два раза в день в течение 5 сут в виде терапии первой линии у пациентов с подозрением на ИМП (табл. 2) [7]. Основной причиной этих рекомендаций стала растущая резистентность среди уropатогенов к ТМП-СМК и клиническая неэффективность при устойчивых патогенах. ТМП-СМК по-прежнему считается

Антибиотикотерапия неосложненного цистита

Антибиотик	Антибиотик	Комментарий
Первая линия	Нитрофурантоин по 100 мг перорально 2 раза в день в течение 5 дней ТМП-СМК по 1 таблетке ДМ перорально 2 раза в день в течение 3 дней	Низкий уровень резистентности. Необходим 5-дневный курс, только если резистентность в данном регионе меньше 20%
Альтернатива	Ципрофлоксацин по 250 мг перорально 2 раза в день в течение 3 дней (или офлоксацин, или левофлоксацин 3 дня) Фосфомицина трометамол по 3 г перорально, однократно β-лактамы препараты (цефподоксим, цефалексин, амоксициллин/клавуланат)	Сомнения в отношении резистентности сделали фторхинолоны препаратами второй линии терапии. Не доступен в США Многие исследования установили, что β-лактамы антибиотики хуже по эффективности, чем ТМП-СМК и фторхинолоны. III поколение пероральных цефалоспоринов может быть исключением
Неприемлемые антибиотики	Амоксициллин, ампициллин	Уровни резистентности очень высоки по всему миру

Примечание: ДМ – двойная мощность; ТМП-СМК – триметоприм-сульфаметаксозол.

адекватным выбором терапии, если местные уровни резистентности уропатогенов не превышают 20% или известно, что штамм, которым произошло заражение, чувствителен; однако доступность такой информации в повседневной практике часто ограничена.

Нитрофурантоин ранее рассматривали как антибиотик выбора для лечения ИМП во время беременности; в силу длительности курса лечения многие ВМП избегали его применения при неосложненных ИМП. Стандартной рекомендацией был 7-дневный курс для достижения эквивалентности излечения при 3-дневном приеме ТМП-СМК. Тем не менее, результаты недавно проведенных исследований показали, что 5-дневный курс нитрофурантоина при пероральном применении является клинически эквивалентным 3-дневному курсу перорального ТМП-СМК, что позволяет сократить время лечения и уменьшить количество побочных эффектов [41]. С повышением антибиотикорезистентности к ТМП-СМК количество назначений нитрофурантоина в лечении неосложненных ИМП должно увеличиваться. В целом уровень клинического выздоровления на фоне нитрофурантоина составляет от 88% до 93% [42, 43]. Нитрофурантоин менее активен в отношении аэробных грамотрицательных палочек и неактивен в отношении *Proteus* и *Pseudomonas*, таким образом, его следует назначать для терапии неосложненных ИМП.

ТМП-СМК по-прежнему является разумным выбором в тех регионах, где уровни резистентности микроорганизмов ниже 20%. Его применяют в виде 3-дневного курса два раза в день перорально. В районах, где резистентность составляет от 10% до 15%, излечиваемость эквивалентна таковой на фоне приема нитрофурантоина и ципрофлоксацина [42–44]. Исследования по продолжительности лечения обнаружили, что показатели эффективности для ТМП-СМК были максимальными при 3-дневном курсе, в то время как частота осложнений продолжает увеличиваться на фоне дополнительных дней терапии. При однократных режимах пероральной терапии ТМП-СМК эффективность составляла 87% с осложнениями на уровне 11%, тогда как 3-дневный курс был эффективен в 94% с 18% осложнений и 7-дневный курс – в 95% с 30% осложнений [45]. При 3-дневном курсе отмечена максимальная эффективность при минимуме осложнений.

Альтернативой нитрофурантоину и ТМП-СМК являются фторхинолоны, фосфомицина трометамол, пивмециллины и β-лактамы препараты, такие, как амоксициллина-клавуланат, цефдинир, цефаклор и цефподоксим-проксетил.

сициллина-клавуланат, цефдинир, цефаклор и цефподоксим-проксетил.

Наиболее часто используемая и лучше всего изученная альтернатива ТМП-СМК и нитрофурантоину – это фторхинолон ципрофлоксацин. 3-дневный пероральный курс ципрофлоксацина по 250 мг два раза в день при его низкой стоимости, высокой эффективности и эквивалентном ТМП-СМК показателе излеченности широко рассматривался многими врачами в качестве альтернативы и даже как препарат первой линии. Также было установлено, что 500 мг пролонгированного перорального ципрофлоксацина для приема один раз в день был эквивалентен по эффективности при большем удобстве использования [46, 47]. Эффективность других фторхинолонов, включая офлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, аналогична ципрофлоксацину. Тем не менее, озабоченность повышением устойчивости уропатогенов к фторхинолонам, а также повышение устойчивости среди других микроорганизмов, что ведет к трудностям в лечении инфекций других локализаций, привела к настоятельному призыву ограничивать использование фторхинолонов только теми случаями, когда другие противомикробные препараты неэффективны [7, 39]. Ципрофлоксацин следует рассматривать в качестве альтернативного препарата за счет повышения резистентности к фторхинолонам среди широкого спектра организмов.

Дополнительные альтернативные препараты для лечения неосложненных ИМП, такие как фосфомицина трометамол и пивмециллины, не являются широко доступными в Соединенных Штатах. Однократный прием фосфомицина трометамола в дозе по 3 г был сравним с 5-дневным курсом ТМП-СМК и 7-дневным курсом нитрофурантоина, с аналогичными или почти эквивалентными уровнями клинического излечения [43, 48]. Кроме того, была показана его эффективность против ванкомицинрезистентного энтерококка (ВРЭ), метициллинрезистентного золотистого стафилококка (МРЗС), а также широкого спектра β-лактамазопродуцирующих (БЛП) грамотрицательных палочек и таким образом его польза может увеличиться, так как резистентность к противомикробным препаратам продолжает возрастать [49]. Европейская ассоциация урологов рекомендует его в качестве препарата первой линии при неосложненных ИМП, учитывая явное преимущество однократной терапии, хотя он не является широко доступным препаратом в Соединенных Штатах, несмотря на одобрение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и

Антибиотикотерапия неосложненного пиелонефрита

Антибиотик	Антибиотик	Комментарий
Первая линия	Ципрофлоксацин по 500 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней	Возможен вариант в/в введения такого же или похожего фторхинолона перед началом приема внутрь. Если в конкретной местности резистентность к фторхинолонам высокая, считают необходимым назначение дозы цефтриаксона 1 г в/в, после чего назначают фторхинолоны
	Ципрофлоксацин ОД по 1000 мг перорально 1 раз в день в течение 7 дней	
	Левифлоксацин по 750 мг перорально в течение 5 дней	
Альтернатива	ТМП-СМК перорально 2 раза в день в течение 14 дней	Высокие уровни резистентности. Назначают в/в дозу цефтриаксона или другого препарата длительного действия Пероральные цефалоспорины III поколения более эффективны, чем I поколения, но более дорогие
	Цефподоксим по 400 мг перорально 2 раза в день в течение 10-14 дней	
	Амоксициллин/клавуланат по 875 мг перорально 2 раза в день в течение 10-14 дней	
Неприемлемые антибиотики	Нитрофурантоин	Не достигается необходимая концентрация в ткани или крови. Используют только для неосложненного цистита.

Примечание: ОД – однократный; в/в – внутривенно.

медикаментов США (FDA). Пивмециллином является расширенным в отношении грамотрицательного спектра пенициллином, используемым специально для лечения ИМП. Он имеет более низкие показатели бактериального и клинического излечения, чем препараты первой линии, не утвержден FDA и не представлен в Соединенных Штатах.

β-лактамы антимикробные препараты, как правило, уступают в показателе излечения фторхинолонам, нитрофурантоину и ТМП-СМК, а также имеют проблемы с устойчивостью к противомикробным препаратам, аналогичные фторхинолонам [50]. Однако в одном из последних исследований сравнивали пероральный цефалоспорин III поколения цефподоксим с ТМП-СМК, при этом был обнаружен эквивалентный уровень излечения, но исследование имело ограниченную доказательность из-за небольшого размера выборки [51]. Необходимы дальнейшие исследования по изучению действия β-лактамы противомикробных препаратов в этой ситуации, особенно учитывая опасность повышения устойчивости к цефалоспорином широкого спектра таких микроорганизмов как, например, БЛП-грамотрицательные бактерии. Следует избегать использования эмпирической терапии ампициллином и амоксициллином из-за частой бактериальной резистентности и низких уровней излечения. Резистентность кишечной палочки к ампициллину составляет больше 30% на большинстве территории Соединенных Штатов и по всему миру [8].

Феназопиридин имеет анестетические свойства, и его использование в течение 1 или 2 дней может уменьшить выраженность симптомов, но данные контролируемых исследований по этому препарату ограничены. Побочные эффекты редки; однако он может вызвать гемолиз у пациентов с известным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [4]. Кроме того, прием феназопиридина был связан с развитием метгемоглобинемии при длительном использовании.

Осложненные ИМП

Существуют лишь ограниченные данные, на которые можно полагаться при лечении осложненных ИМП. Общие меры включают отправление мочи на посев до начала лечения, начало терапии антибиотиком широкого спектра действия и возможное изменение антимикробной терапии пос-

ле того, как будут получены результаты чувствительности, при этом продолжительность лечения должна составлять от 7 до 14 дней. Стандартный подход заключается в том, чтобы относить все ИМП у мужчин к осложненным; 7 дней противомикробной терапии фторхинолонами или ТМП-СМК должны способствовать клиническому выздоровлению в большинстве случаев. Мужчины с предполагаемым простатитом требуют более длительного курса лечения [52, 53]. Дополнительную информацию об ИМП у мужчин можно получить, изучив ранее опубликованные обзоры [54–57].

Острый пиелонефрит

Фторхинолоны остаются стандартными рекомендуемыми антимикробными препаратами для лечения острого неосложненного пиелонефрита, несмотря на опасения ожидаемого повышения к ним резистентности (табл. 3) [7, 58–60]. Для пациентов, не требующих госпитализации, возможны несколько вариантов: назначение перорального ципрофлоксацина 500 мг два раза в день в течение 7 дней, пролонгированного ципрофлоксацина по 1000 мг в день в течение 7 дней или левофлоксацина по 750 мг в течение 5 дней в регионах, где уровни резистентности к фторхинолонам составляют не более 10% [7]. Если уровни устойчивости к фторхинолонам неизвестны или выше 10%, рекомендуется внутривенное (в/в) введение β-лактамы антибиотиков длительного действия, таких как 1 г цефтриаксона или гентамицина в дозе от 5 до 7 мг/кг [7]. Из-за потенциальной трудности определения провоцирующего аллергена существует повышенный риск развития аллергических реакций при использовании двух различных классов антибиотиков одновременно у одного пациента. Таким образом, четкое понимание резистентности в конкретном регионе имеет важное значение для принятия решения о начале такой дополнительной терапии. Следует проводить посев мочи и определение чувствительности должны с соответствующим подбором антибиотика в течение 72 ч для обеспечения надлежащей антимикробной терапии.

ТМП-СМК два раза в день в течение 14 дней или пероральные β-лактамы антибиотиков два раза в день в течение 10–14 дней продолжают оставаться второй линией терапии. Если чувствительность неизвестна, рекомендуют ра-

зовую дозу в/в 1 г цефтриаксона или одну дозу аминогликозидов в/в. Уровнем резистентности уропатогенов, вызывающим неосложненный пиелонефрит, считаются около 27% (в диапазоне 13–45%) для ТМП-СМК и лишь 1–3% для ципрофлоксацина и левофлоксацина в выборке из 11 академических ОНП [58]. Следует обратить внимание, что нитрофурантоин не является приемлемым антибиотиком для лечения пиелонефрита. Он не достигает достаточных уровней в сыворотке крови и, следовательно, не должен быть использован при пиелонефрите, потому что эти пациенты часто имеют бактериемию [61, 62].

Более широкий спектр антимикробной терапии, включающий активность против синегнойной палочки, следует рассматривать у пациентов с септическим шоком или у пациентов с предшествующим анамнезом резистентных микроорганизмов. Пиперацillin/тазобактам, имипенем, меропенем, ампициллин + тобрамицин и ванкомицин + гентамицин или тобрамицин являются вариантами для таких пациентов.

Терапию можно проводить амбулаторно, если у пациентов отсутствуют симптомы, связанные с осложненными инфекциями или признаки системной токсичности, если пациенты могут принимать пероральные препараты и за ними осуществляется надлежащее наблюдение (табл. 4) [63]. Контроль за результатами бактериальных посевов мочи имеет важное значение, особенно в районах с повышенной устойчивостью к фторхинолонам. Госпитализация необходима пациентам, которые не могут применять пероральные препараты или у которых диагностирован сепсис. Часто госпитализация рекомендуется беременным пациенткам или при наличии осложненного пиелонефрита. Для госпитализированных пациентов рекомендации в отношении парентеральных антибиотиков не меняются и включают фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины широкого спектра действия или пенициллин с или без аминогликозидов или карбапенема. Для пациентов с рецидивирующими ИМП в анамнезе важно изучить предыдущие результаты бактериального посева. Карбапенемы остаются препаратами выбора для пациентов с БЛП-микроорганизмами. После определения результатов чувствительности терапия может быть адаптирована соответствующим образом: проведение посева крови обычно не назначают при неосложненных пиелонефритах; почти всегда достаточно посева мочи, тем не менее, культуральная диагностика крови может быть полезной, когда первоначальный диагноз пиелонефрита является неточным или если выявлены альтернативные причины для пиурии и лихорадки, например эндокардит [64, 65].

Осложнения пиелонефрита

Состояние пациентов обычно быстро улучшается на фоне соответствующей терапии. Для пациентов, у которых не наступает улучшение в течение 48–72 ч, настоятельно рекомендуют проведение дополнительного обследования при помощи КТ или УЗИ. Пионефроз, почечный абсцесс и эм-

физематозный пиелонефрит – это редкие, но потенциально тяжелые осложнения пиелонефрита, и их быстрое распознавание и лечение могут существенно повлиять на снижение заболеваемости и смертности.

Пионефрозом называют сочетание инфекции и обструкции (гной под давлением) при скоплении гнойного материала внутри системы почечных канальцев и мочевыводящих путей из-за камня, новообразования или других препятствий. В дополнение к антибактериальной терапии и дополнительного лечения сепсиса показана срочная консультация уролога или интервенционного радиолога для проведения перкутанной нефростомии или стентирования мочеточника. У большинства пациентов наступает быстрое улучшение после хирургического вмешательства, и окончательное решение вопроса обструкции можно проводить в течение 1–2 нед после разрешения инфекционного процесса.

Почечный абсцесс может быть паранефральным или внутрпочечным, острым очаговым или мультифокальным бактериальным нефритом, а также в виде ксантогранулематозного пиелонефрита (КГП). КГП представляет собой воспалительное заболевание почечной паренхимы с некрозом и геморрагией в центральной зоне. Как правило, этот процесс является односторонним и обуславливается долгосрочной обструкцией мочевых путей, при этом он может распространяться на окружающие структуры. При внутрпочечном абсцессе размером более 3 см или паранефральном абсцессе в урологической литературе широко рекомендуется проведение перкутанного дренирования после клинической стабилизации и антибиотикотерапии [66]. Тем не менее, многие пациенты с меньшими размерами абсцессов также часто требуют дренирования. Сложно переоценить важность определения источника/очага при борьбе с сепсисом или лечении нестабильных пациентов вследствие мочевого источника инфекции.

Эмфизематозным пиелонефритом является некротизирующая инфекция с образованием газа в почечной паренхиме, при этом уровень смертности при этом состоянии сохраняется на уровне от 20% до 40% даже при проведении соответствующего лечения [67, 68]. Пациенты с сахарным диабетом составляют около 95% всех зарегистрированных случаев этой патологии. Инфицированный обструктирующий конкремент в почке является основным predisполагающим фактором риска. Пациенты обычно клинически очень тяжелые, требуют активной стабилизации сердечно-легочной системы и ранней антибиотикотерапии широкого спектра действия с последующей урологической консультацией на предмет перкутанного дренирования или нефрэктомии.

Беременность

Наличие беременности изменяет терапевтический подход к ИМП и пиелонефриту в двух основных направлениях. Во-первых, антибактериальная терапия корректируется. При ББУ, определяющейся путем высева одного микроорганизма в 10⁵ КОЕ/мл и более, следует проводить эмпирическую терапию в связи с высоким уровнем распространенности прогрессирования ББУ и ИМП до пиелонефрита [6]. Три дня перорального приема нитрофурантоина по 100 мг два раза в день или 3-дневный курс цефалексина перорально по 500 мг 4 раза в день являются основными рекомендуемыми схемами лечения. Беременным с ИМП, как правило, назначают перорально нитрофурантоин по 100 мг дважды в день в течение 7 дней, другие варианты включают амоксициллин/клавуланат или пероральные цефалоспорины. Фторхинолоны и тетрациклины противопоказаны из-за их тератогенного действия на плод. Применения аминогликозидов также следует избегать. Триметоприм следует применять с осторожностью в течение I триместра, а использо-

Таблица 4

Критерии для выписки пациентов с острым пиелонефритом

Стабильное состояние
Нормальная функция почек
Отсутствие почечной обструкции
Адекватный контроль боли
Адекватная гидратация
Возможность переносить пероральный прием препаратов

вания сульфаниламидов следует избегать в III триместре беременности из-за риска развития ядерной желтухи.

Ведение больных с острым пиелонефритом является более консервативным, так как пиелонефрит может вызвать преждевременные роды, а приблизительно у 20% беременных с пиелонефритом может развиваться сепсис [69]. Госпитализацию следует проводить у большинства беременных с пиелонефритом, хотя для хорошо гидратированных и стабильных пациенток стало возможным амбулаторное лечение при условии обеспечения постоянного контроля. Цефтриаксон 1 г в/в каждые 24 ч является стандартной терапией выбора. Азтреонам может быть препаратом выбора у беременных с тяжелой аллергией к пенициллину или цефалоспорином. Более обширная информация об ИМП у беременных содержится в других обзорах [70, 71].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(Suppl):5S-13S.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003;49:53-70.
3. Nawar EW, Niska RW, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 emergency department summary. *Adv Data* 2007;386:1-32.
4. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349:259-66.
5. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1150-8.
6. Sheffield JS, Cunningham FG. Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1085-92.
7. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5): e103-20.
8. David RD, DeBlieux PMC, Press R. Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment. *Am J Med* 2005;118(7A): 75-13S.
9. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;182:1177-82.
10. Nicolle LE, Harding GK, Preiksaitis J, et al. The association of urinary tract infection with sexual intercourse. *J Infect Dis* 1982;46:574-83.
11. Strom BL, Collins M, West SL, et al. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria: a case-control study. *Ann Intern Med* 1987;107:816-23.
12. Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? *J Urol* 2002;168(6):2351-8.
13. Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1413-9.
14. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, et al. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994;274:751-4.
15. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. Recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;30:152-6.
16. Sourander LB. Urinary tract infection in the aged - an epidemiological study. *Ann Med Intern Fen Suppl* 1966;45:7-55.
17. Brocklehurst JC, Dilane JB, Griffith L, et al. The prevalence and symptomatology of urinary infection in an aged population. *Gerontol Clin* 1968;10:242-53.
18. Powers JS, Billings FT, Behrendt D, et al. Antecedent factors in urinary tract infections among nursing home patients. *Southampton Med J* 1988;81:734-5. *Urinary Tract Infection and Pyelonephritis* 549
19. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care* 2002;5:1778-83.
20. Wong ES, Stamm WE. Sexual acquisition of urinary tract infection in a man. *JAMA* 1983;250(22):3087-8.
21. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002;113(Suppl 1A):14S-9S.
22. Wong ES, McKeivitt M, Running K, et al. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single dose therapy. *Ann Intern Med* 1985; 102:302-7.
23. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001; 135:9-16.
24. Bent S, Nallamothu BK, Simel D, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.
25. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am* 2008;35:1-12.
26. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician* 2005;71(5):933-42.
27. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Int Med* 2000;160:2537-40.
28. Leisure MK, Dudley SM, Donowitz LG. Does a clean-catch urine sample reduce bacterial contamination? *N Engl J Med* 1993;328:289-90.
29. Immergut MA, Gilbert EC, Frensilii FJ, et al. The myth of the clean catch urine specimen. *Urology* 1981;17(4):339-40.
30. Mayo S, Acevedo D, Quinones-Torrel C, et al. Clinical laboratory automated urinalysis: comparison among automated microscopy, flow cytometry, two test strips analyzers, and manual microscopic examination of the urine sediments. *J Clin Lab Anal* 2008;22(4):262-70.
31. Hurlbut TA, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick tests to predict urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96:582-8.
32. Rehmani R. Accuracy of urine dipstick to predict urinary tract infections in an emergency department. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004;16(1):4-7.
33. Pappas PG. Laboratory in the diagnosis

- and management of urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1991;75:313-25.
34. Stamm W, Counts GW, Running KR, et al. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;307:463-8.
35. Platt R. Quantitative definition of bacteriuria. *Am J Med* 1983;75 (1B): 44-52.
36. Sandler CM, Choyke PL, Bluth E, et al. Expert panel on urologic imaging. Acute pyelonephritis. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2005. p. 1-5.
37. Papanicolaou N, Pfister RC. Acute renal infections. *Radiol Clin North Am* 1996;34: 965-95.
38. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:74.
39. Hooton TM, Besser R, Foxman B, et al. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:75-80.
40. Taur Y, Smith M. Adherence to the Infectious Diseases Society of America guidelines in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2007;44:769-74.
41. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;167(20): 2207-12.
42. Iravani A, Klimberg I, Briefer C, et al. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(Suppl A):67-75.
43. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7 day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999;21(11):1864-72.
44. Arredondo-Garcia JL, Figueroa-Damian R, Rosas A, et al. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(4):840-3.
45. Warren JW, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
46. Fourcroy JL, et al. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49 (10): 4137-43.
47. Henry DC, et al. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther* 2002;24 (12): 2088-104.
48. Minassian MA, et al. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10(1):39-47.
49. Popovic M, et al. Fosfomycin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(2):127-42.
50. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293(8):949-55.
51. Kavatha D, Giamerellou H, Alexiou Z, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(3): 897-900.
52. Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new; what's true? *Am J Med* 1999;1 06: 327-34.
53. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:303-32.
54. Krieger JN, Ross S, Simonsen J. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993; 149(5): 1045-8.
55. Lipsky B. Urinary tract infection in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989;110(2):138-50.
56. Sharp VJ, Takacs EB. Prostatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010; 82(4): 397-406.
57. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis* 2010; 50(12): 1641-52.
58. Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, et al. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole and fluoroquinolone-resistant Escherichia coli infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1150-8.
59. Lautenbach E. Finding the path of least antimicrobial resistance in pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1159-61.
60. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, et al. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):273-80.
61. Halliday A, Jawetz E. Sodium nitrofurantoin administered intravenously. A limited study to define its clinical indication. *N Engl J Med* 1962; 266: 427-32.
62. Jawetz E, Hopper J, Smith D. Nitrofurantoin in chronic urinary tract infection. *AMA Arch Intern Med* 1957; 100(4): 549-57.
63. Stamm WE, McKeivitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;106:341-5.
64. Schrock J, Reznikova S, Weller S. The effect of an observation unit on the rate of ED admission and discharge for pyelonephritis. *Am J Emerg Med* 2010;28: 682-8.
65. Velasco M, Martinez JA, Moreno-Martinez A, et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis* 2003;37: 1127-30.
66. Demby LM. Renal and perineal abscesses. *Curr Treat Options Infect Dis* 2002; 4:21-30.
67. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med* 2000; 160(6):797-805.
68. Wan YL, Lo SK, Bullard MJ, et al. Predictors of outcome in emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1998;159(2):369-73.
69. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gyn* 2005;105:18-23.
70. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin North Am* 2007;34(1):35-42.
71. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(3):581-90.

Статья поступила в редакцию 14.03.2013