



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО УРОЛОГОВ
МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ
И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ СОДЕЙСТВИЯ
ЭФФЕКТИВНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В УРОЛОГИИ «РАЦИОНАЛЬНАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ В УРОЛОГИИ»

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ ПОЧЕК, МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва, 2020

□ **Ответственные редакторы:**

Член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Аляев Ю.Г.

Член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Аполихин О.И.

Академик РАН, профессор, д.м.н. Пушкарь Д.Ю.

Член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Козлов Р.С.

Академик РАН, профессор Камалов А.А.

Профессор, д.м.н. Перепанова Т.С.

□ **Авторы:**

Профессор, д.м.н. Перепанова Т.С.

Член-корр.РАН, профессор, д.м.н. Козлов Р.С.

Профессор, д.м.н. Руднов В.А.

Профессор, д.м.н. Синякова Л.А.

Палатин И. С.

Рекомендации обсуждены и одобрены экспертами Межрегиональной общественной организации содействия эффективному использованию лекарственных средств в урологии «Рациональная фармакотерапия в урологии» - ассоциированный член Российского общества урологов:

профессор, д.м.н. Зайцев А.В.

профессор, д.м.н. Дутов В.В.

профессор, д.м.н. Зырянов С.К.

профессор, д.м.н. Павлов А.Ю.

□ **Рецензенты:**

Петухова И.Н., д.м.н., в.н.с. лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России

Дехнич А.В. к.м.н., заместитель директора по научной работе «Научно-исследовательского института по антимикробной химиотерапии» ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России.

□ **Авторский коллектив**

1. Аляев Юрий Геннадьевич - член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, почетный заведующий кафедрой урологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, председатель Российского общества урологов
2. Аполихин Олег Иванович — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор «Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А.Лопаткина - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по репродуктивному здоровью
3. Пушкарь Дмитрий Юрьевич — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова; главный внештатный специалист-уролог Министерства здравоохранения Российской Федерации и г. Москвы
4. Камалов Армаис Альбертович — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; Президент РОО «Мужское Здоровье».
5. Перепанова Тамара Сергеевна — д.м.н., профессор, заведующая научным отделом «Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А.Лопаткина» - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», председатель Московского общества урологов, член правления европейской секции инфекций в урологии Европейской урологической ассоциации.
6. Козлов Роман Сергеевич — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии, ректор ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Министерства здравоохранения Российской Федерации.

7. Руднов Владимир Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО Уральской государственной медицинской академии МЗ РФ.
8. Синякова Любовь Александровна — д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».
9. Зайцев Андрей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова.
10. Зырянов Сергей Кенсаринович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, заместитель главного врача по терапии ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы.
11. Дутов Валерий Викторович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
12. Павлов Андрей Юрьевич – д.м.н., профессор, заместитель директора ФБГУ «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
13. Палагин Иван Сергеевич - научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Содержание

1. Классификация инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов.....	8
2. Уросепсис.....	25
3. Микробиологическая структура урогенитальной инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений.....	35
4. Принципы антибактериальной терапии при уrogenитальной инфекции.....	46
5. Антимикробная терапия при отдельных формах урогенитальной инфекции.....	60
6. Профилактика инфекционных осложнений урологических вмешательств и операций.....	89

Предисловие

Инфекционно-воспалительные урологические осложнения и заболевания представляют сложную проблему как для диагностики, так и для лечения. Частота урогенитальной инфекции в амбулаторной практике (второе место по обращаемости после ОРВИ), а также нозокомиальная инфекция мочевых путей (первое место среди всех видов нозокомиальных инфекций) делают эту проблему постоянно актуальной.

Адекватная антимикробная терапия, которая включает не только выбор конкретного антимикробного препарата по чувствительности к нему возбудителей, но и подбор дозы, пути и длительности его введения с учетом фармакокинетических и фармакодинамических параметров, имеет первостепенное значение для эффективности терапии.

В большинстве случаев при острой инфекции мочевых путей эмпирическое лечение требует знания возбудителей урогенитальной инфекции, их устойчивости к антимикробным препаратам. В обновленных рекомендациях полностью переписана глава по микробиологическим данным, в соответствии с только что закончившимся российским исследованием резистентности возбудителей внебольничной инфекции мочевых путей (ДАРМИС-2).

В то же время, стремительный рост резистентных микроорганизмов - возбудителей урологической инфекции, быстрая выработка факторов устойчивости к антимикробным препаратам, передача их между микроорганизмами привела к тому, что возбудители мочевой инфекции: семейство *Enterobacteriales*, устойчивые к карбапенемам и/или вырабатывающие ферменты бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), наряду с *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам, отнесены в 2017 году Всемирной Организацией Здравоохранения к самым опасным бактериям, против которых скоро перестанут действовать антибиотики.

Накопленный мировой опыт широкого применения антибиотиков хинолонов и фторхинолонов в настоящее время заставляет ограничивать их применение из-за быстрого роста резистентных к ним штаммов возбудителей, а также из-за развития серьезных, длительно действующих, инвалидизирующих и потенциально необратимых нежелательных побочных действий. FDA (Американская администрация контроля за пищевыми продуктами и медикаментами) и Комитет по оценке риска лекарственных пре-

паратов фармаконадзора Европейского медицинского агентства (PRAC EMA) в марте 2019 года опубликовали решение об ограничении и запрете применения хинолонов/фторхинолонов при ряде заболеваний, что отражено в наших обновленных рекомендациях. Также отражены изменения в рекомендациях по ведению пациентов с асимптоматической бактериурией (АСБ), в соответствии с обновленным руководством Американского общества инфекционных болезней (Guidelines IDS A), опубликованным в марте 2019 г. Обновлены главы по периоперационной антимикробной профилактике, по катетер-ассоциированной инфекции.

В рекомендациях освещены важные аспекты рационального применения антимикробных препаратов у пациентов с урогенитальной инфекцией.

Рекомендации, конечно, не заменяют, а дополняют руководства и монографии по этим вопросам, изданные в России и за рубежом за последние годы.

Эксперты на основании международного и собственного опыта представили клиническую классификацию урологической инфекции и ключевые вопросы стратегии и тактики лечебного и профилактического применения антимикробных средств, учитывая и экологический «коллатеральный» эффект применения антимикробных препаратов.

После подготовки разделов все аспекты настоящих рекомендаций были обсуждены и утверждены на специальных совещаниях. В рекомендации не включены вопросы лабораторной, рентгенологической, ультразвуковой диагностики инфекционно-воспалительных урологических заболеваний, что отражено в разных учебниках, руководствах и монографиях, здесь лишь обсуждаются вопросы микробиологической диагностики и принципы антимикробной терапии и профилактики.

Классификация инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов

В зависимости от уровня поражения выделяют следующие формы инфекции мочевых путей (ИМП) [1,2]:

- ♦ пиелонефрит — инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением слизистой лоханки и чашечек и/или интерстициальной ткани;
- ♦ уретерит — инфекционное воспаление мочеточника (диагностируется преимущественно по данным гистологического исследования);
- ♦ цистит — инфекционное воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря;
- ♦ простатит — инфекционное воспаление предстательной железы;
- ♦ уретрит — инфекционное воспаление мочеиспускательного канала;
- ♦ фуникулит — инфекционное воспаление семенного канатика;
- ♦ эпидидимит — инфекционное воспаление придатка яичка;
- ♦ орхит — инфекционное воспаление яичка.

Термин «инфекция мочевых путей» употребляется в тех случаях, когда инфекция, безусловно присутствует, но нет ясных признаков прямого поражения почек [2]. Термин «бактериурия» применяется с целью указать, что бактерии не только присутствуют постоянно в мочевых путях, но активно размножаются.

С клинической точки зрения целесообразно деление урогенитальной инфекции на следующие категории: **неосложненные, осложненные ИМП, уросепсис и инфекции мужских половых органов.**

В **Guidelines EUA on urological infections-2015-19** [1] представлена следующая классификация урогенитальной инфекции:

- ♦ Неосложненная инфекция нижних мочевых путей: цистит - острый, спорадический или рецидивирующий
- ♦ Неосложненная инфекция верхних мочевых путей: пиелонефрит - острый, спорадический, факторы риска не идентифицированы
- ♦ Осложненная ИМП с и без пиелонефрита на фоне урологических, нефрологических или других медицинских факторов риска
- ♦ Уросепсис
- ♦ Уретрит

♦ Инфекции мужских половых органов: простатит, эпидидимит, орхит

Деление ИМП на неосложненные и осложненные важно для оценки состояния органов мочевой системы, определения предполагаемой этиологии заболевания и, соответственно, выбора тактики лечения.

При остром начале заболевания провести четкую дифференциальную диагностику между этими формами обычно бывает достаточно трудно, но крайне важно, т. к. это определяет дальнейшую тактику ведения пациентов.

Определения [1]:

Неосложненная ИМП (НИМГО) — острая, спорадическая или рецидивирующая инфекция нижних (неосложненный цистит) или верхних (неосложненный пиелонефрит) у здоровой во всех других отношениях женщины, не беременной, в пременопаузе с анатомически нормальными мочевыми путями.

Осложненная ИМП (ОИМГО) - все ИМП, которые не относятся к неосложненным. Встречается у пациентов с факторами риска (ФР): все мужчины, беременные женщины, пациенты с функциональными или анатомическими аномалиями мочевых путей, с постоянными уретральными катетерами, стентами, с хронической болезнью почек, с сахарным диабетом, иммуносупрессией и т.д.

Рецидивирующая ИМП (РИМП): рецидивы неосложненной или осложненной ИМП, с частотой не менее трех рецидивов ИМП в год или 2х эпизодов за последние 6 месяцев.

Катетер-ассоциированная ИМП (КАИМП): встречается у только что катетеризированного пациента или у которого катетер установлен в течение последних 48 часов.

Уросепсис: жизненно-опасная дисфункция органов, вызванная дисрегуляторным ответом хозяина на инфекцию, берущую начало в мочевых путях и/или мужских половых органов.

Очень важно различать инфекционно-воспалительное заболевание от бессимптомной бактериурии.

бессимптомная бактериурия (асимптоматическая-АСБ): это наличие одного или более видов бактерий, растущих в моче с указанным количеством $> 10^5$ КОЕ/мл или $> 10^8$ КОЕ/мл, независимо от наличия пиурии, при отсутствии признаков и клинических симптомов, присущих инфекции мочевых путей (ИМП) [3].

Клинические симптомы инфекционно-воспалительного урологического заболевания:

Цистит: частое мочеиспускание (позывы), неотложность мочеиспускания, падающие боли, гематурия (чаще терминальная). Клинические доказательства указывают, что у женщин с > 2 симптомов, относящихся к ИМП,

также как и отсутствие вагинита и болей в боку, имеется > 90% вероятности ИМП. [1] Для объективной оценки симптомов заболевания предложена количественная оценка по шкале симптомов острого цистита (ACSS) (рис.1) [4]

Рис. №1. Валидированная русская версия шкалы оценки симптомов острого цистита (ACSS) при первом (А) и очередном, контрольном (Б) визите пациента к врачу [4]

ПЕРВОЕ ПОСЕЩЕНИЕ						
		Дата заполнения анкеты:		/ / (дд/мм/гггг)		
Пожалуйста укажите, отмечали ли Вы следующие симптомы в течение последних 24 часов, и оцените степень их выраженности (Укажите только один ответ для каждого симптома)						
Typical	1	Учащенное мочеиспускание малыми объемами мочи (частое посещение туалета)	☐ Нет до 4 раз в день	☐ Да, чуть чаще, чем обычно 5-6 раз в день	☐ Да, заметно чаще 7-8 раз в день	☐ Да, очень часто 9-10 раз в день и чаще
	2	Срочные (сильные и/или неукротимые) позывы к мочеиспусканию	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	3	Боль или жжение при мочеиспускании	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	4	Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	5	Боль или дискомфорт внизу живота (надлобковой области)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	6	Наличие крови в моче	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
Общая сумма баллов "Typical" =						
Differential	7	Боль в поясничной области	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	8	Гнойные выделения из половых путей (особенно по утрам)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	9	Гнойные выделения из мочевого пузыря (вне акта мочеиспускания)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	10	Высокая температура тела (выше 37,5 С)/озноб (Если измерили, укажите значения)	☐ Нет <37,5 С	☐ Да, слабо 37,6-37,9 С	☐ Да, умеренно 38,0-38,9 С	☐ Да, сильно >39,0
Общая сумма баллов "Differential" =						
Quality of life	11	Пожалуйста, укажите насколько был выражено чувство дискомфорта вызванное вышеуказанными симптомами, в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):				
	☐ 0	Никакого дискомфорта (Нет никаких симптомов. Чувствую себя как обычно)				
	☐ 1	Чуть заметный дискомфорт (Чувствую себя чуть хуже обычного)				
	☐ 2	Выраженный дискомфорт (Чувствую себя заметно хуже обычного)				
	☐ 3	Очень сильный дискомфорт (Чувствую себя ужасно)				
	12	Пожалуйста укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей повседневной активности/работоспособности в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):				
	☐ 0	Нисколько не мешали (Работаю как в обычные дни, без затруднений)				
	☐ 1	Мешали незначительно (Из-за возникших симптомов, работаю чуть меньше)				
	☐ 2	Значительно мешали (Повседневная работа требует больших усилий)				
	☐ 3	Ужасно мешали (Практически не могу работать)				
	13	Пожалуйста укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей общественной активности (поход в гости, встречи с друзьями и т.п.), в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):				
	☐ 0	Нисколько не мешали (Моя деятельность и активность никоим образом не изменились, я живу как обычно)				
	☐ 1	Мешали незначительно (Незначительное снижение деятельности)				
☐ 2	Значительно мешали (Значительное снижение. Большие сиджу дома)					
☐ 3	Ужасно мешали (Ужасно. Практически не выходила из дому)					
Общая сумма баллов "QoL" =						
Additional	14	Пожалуйста, ответьте, имеются ли у Вас на момент заполнения следующие:				
		Менструальные выделения?	☐ Нет	☐ Да		
		Так называемый «предменструальный синдром» (ПМС)?	☐ Нет	☐ Да		
		Признаки климактерического синдрома?	☐ Нет	☐ Да		
		Беременность?	☐ Нет	☐ Да		
	Сахарный диабет, выявленный ранее?	☐ Нет	☐ Да			
СТОП!		Верните лист лечащему врачу. На вопросы, указанные на следующей странице, Вы ответите при своем повторном визите.				

Очередное (контрольное) посещение		Дата заполнения анкеты: / / (дд/мм/гггг)				
Укажите, отметили ли Вы какие-либо изменения в своем состоянии с тех пор, как Вы заполнили предыдущую часть данной анкеты? (Укажите цифру напротив своего ответа):						
Dynamics	☐ 0	Да, чувствую себя отлично (Все симптомы прошли окончательно)				
	☐ 1	Да, стало заметно лучше (Большинство симптомов прошли)				
	☐ 2	Да, стало несколько лучше (Остались некоторые симптомы заболевания)				
	☐ 3	Нет, изменений практически нет (Чувствую себя также как и в прошлый раз)				
☐ 4	Да, стало хуже (Мое состояние хуже чем в прошлый раз)					
Пожалуйста укажите, отметили ли Вы следующие симптомы в течение последних 24 часов, и оцените степень их выраженности (Укажите только один ответ для каждого симптома)						
Typical	1	Учащенное мочеиспускание малыми объемами мочи (частое посещение туалета)	0 ☐ Нет до 4 раз в день	1 ☐ Да, чуть чаще, чем обычно 5-6 раз в день	2 ☐ Да, заметно чаще 7-8 раз в день	3 ☐ Да, очень часто 9-10 раз в день и чаще
	2	Срочные (сильные и неуправляемые) позывы к мочеиспусканию	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	3	Боль или жжение при мочеиспускании	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	4	Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	5	Боль или дискомфорт внизу живота (надлобковой области)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	6	Наличие крови в моче	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
Общая сумма баллов "Typical" =			баллов			
Differential	7	Боль в поясничной области	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	8	Гнойные выделения из половых путей (особенно по утрам)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	9	Гнойные выделения из мочевых путей (вне акта мочеиспускания)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	10	Высокая температура тела (выше 37,5 C)/озноб (Если измеряли, укажите значения)	☐ Нет <37,5 C	☐ Да, слабо 37,6-37,9 C	☐ Да, умеренно 38,0-38,9 C	☐ Да, сильно >39,0
Общая сумма баллов "Differential" =			баллов			
Quality of life	11	Пожалуйста, укажите насколько был выражено чувство дискомфорта вызванное вышеуказанными симптомами, в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):				
	☐ 0	Никакого дискомфорта (Нет никаких симптомов. Чувствую себя как обычно)				
	☐ 1	Чуть заметный дискомфорт (Чувствую себя чуть хуже обычного)				
	☐ 2	Выраженный дискомфорт (Чувствую себя заметно хуже обычного)				
	☐ 3	Очень сильный дискомфорт (Чувствую себя ужасно)				
	12	Пожалуйста укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей повседневной активности/ работоспособности в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):				
	☐ 0	Нисколько не мешали (Работаю как в обычные дни, без затруднений)				
	☐ 1	Мешали незначительно (Из-за возникших симптомов, работаю чуть меньше)				
	☐ 2	Значительно мешали (Повседневная работа требует больших усилий)				
	☐ 3	Ужасно мешали (Практически не могу работать)				
13	Пожалуйста укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей общественной активности (поход в гости, встречи с друзьями и т.п.), в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):					
☐ 0	Нисколько не мешали (Моя деятельность и активность никоим образом не изменились, я живу как обычно)					
☐ 1	Мешали незначительно (Незначительное снижение деятельности)					
☐ 2	Значительно мешали (Значительное снижение. Большие сжигу дома)					
☐ 3	Ужасно мешали (Ужасно. Практически не выходила из дому)					
Общая сумма баллов "QoL" =			баллов			
Additional	14	Пожалуйста, ответьте, имеются ли у Вас на момент заполнения следующие:				
		Менструальные выделения?	☐ Нет	☐ Да		
		Так называемый «предменструальный синдром» (ПМС)?	☐ Нет	☐ Да		
		Признаки климактерического синдрома?	☐ Нет	☐ Да		
	Беременность?	☐ Нет	☐ Да			
	Сахарный диабет, выявленный ранее?	☐ Нет	☐ Да			

Благодарим за сотрудничество!

Ключ к шкале: Шкала ACSS состоит из 18 вопросов, на которые пациентка отвечает самостоятельно. Вопросы разделены на четыре категории: а) вопросы о характерных симптомах (1–5); б) вопросы для дифференциального диагноза (7–10); в) вопросы о качестве жизни (11–13); г) дополни-

тельные вопросы об основном заболевании (14-18). Пороговое значение 6 баллов и выше при оценке характерных типичных (*Typical*) симптомов имеет чувствительность 91,2% и специфичность 86,5% в отношении прогнозирования острого цистита. С последующим увеличением суммы баллов увеличивается вероятность цистита. Следующий раздел дифференциальных симптомов (*Differential*) рекомендуется для дифференциальной диагностики, т.е. если у пациентки есть положительные баллы, чем они выше, тем пристальнее требуется к ней внимание, в плане дополнительных методов исследования: общий анализ мочи, осмотр гинекологом, визуальные методы диагностики (УЗИ, рентгеновские и т.д.). Раздел «Качество жизни» (*Quality of life*) - оценивает общий дискомфорт, насколько страдает рабочая и социальная активность пациентки. Раздел «Дополнительные» (*Additional*) - дополнительная информация об осложняющих факторах при установлении диагноза. Раздел «Динамика» (*Dynamics*) второй, контрольной части анкеты (часть Б) позволяет оценить изменение симптомов с течением времени, на фоне терапии, для того, чтобы в случае неэффективности лечения можно было своевременно заменить на более эффективную терапию [4,5,6].

Пиелонефрит: симптомы цистита, лихорадка ($> 38^{\circ}\text{C}$), озноб, боли в боку, напряжение мышц в реберно-позвоночном углу, тошнота, рвота.

Диагностика

У пациентов с типичными симптомами неосложненного цистита анализы мочи (посев мочи, тест-полоски) не намного увеличивают диагностику цистита. Если диагноз не ясен, тест-полоски увеличивают вероятность диагноза цистита [7]. Посев мочи рекомендован у пациентов с атипичными симптомами, а также у тех, кто не ответил на соответствующую антимикробную терапию и у беременных женщин [8].

Положительный посев мочи подтверждает ИМП, но также может отражать асимптоматическую бактериурию или контаминацию (загрязнение) мочи во время ее сбора. Посев мочи может быть полезен только у пациентов с большим подозрением на ИМП с выраженными клиническими симптомами. Культуральное исследование не надо назначать только при жалобе на мутную или плохо пахнущую мочу (асимптоматическая бактериурия) [3].

К некоторым причинам так называемой «стерильной» пиурии можно отнести: контаминацию образца мочи; прием антибиотиков до сдачи образца мочи; инфекции, передаваемые половым путем; недавнее инструментальное вмешательство в мочевых путях (установка стента); болезни

почек, включая интерстициальный нефрит и нефролитиаз; внутрибрюшной воспалительный процесс (аппендицит); злокачественное образование в тазу; прием медикаментов (нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы протонной помпы) [9,10,11]

Учитывая особенности патогенеза, клинического течения и тактики лечения, выделяют следующие формы **НИМП острой и спорадической [1]:**

- ◆ острый цистит и уретрит у женщин до наступления менопаузы;
- Ф острый неосложненный пиелонефрит у небеременных;
- ◆ ИМП у беременных
- Ф НИМП у женщин в постменопаузе.

К неосложненной инфекции относят и рецидивирующую (возвратную) инфекцию мочевых путей (РИМП), т. е. возникновение более двух эпизодов цистита в течение 6-месяцев или трех эпизодов в течение 1 года. Лечение рецидивирующей ИМП крайне затруднено, т. к. обусловлено персистенцией возбудителей инфекции либо в кишечнике, влагалище, либо в слизистой оболочке мочевых путей — в виде «покоящихся внутриклеточных резервуаров», куда крайне затруднено проникновение антимикробных препаратов [12]. Рецидивирующий пиелонефрит следует отнести к осложненной инфекции [1]. При рецидивирующем цистите и пиелонефрите обязательно проведение бактериологического исследования мочи (посев).

Асимптоматическая бактериурия (АСБ)

Асимптоматическая бактериурия (АСБ) - это наличие одного или более видов бактерий, растущих в моче с количеством $> 10^5$ КОЕ/мл или $> 10^8$ КОЕ/мл, независимо от наличия пиурии, при отсутствии признаков и клинических симптомов, присущих инфекции мочевых путей (ИМП). Асимптоматическая бактериурия (АСБ) - встречается очень часто, как у здоровых женщин, так и у пациентов с урологическими аномалиями в мочеполовых путях, нарушающих мочеиспускание. АСБ вносит большой вклад в нерациональное применение антибиотиков и способствует появлению антибиотикорезистентных микроорганизмов [3].

Наличие бактерий в моче у людей, без каких либо жалоб, симптомов и признаков инфекционно-воспалительных урологических заболеваний встречается довольно часто и относится к комменсальной колонизации [11]. Бессимптомная бактериурия не вызывает заболеваний почек или их повреждение и может защищать от суперинфекции вирулентными уропатогенами, поэтому лечение АСБ рекомендуется проводить только в случае

доказанной пользы для пациента, чтобы избежать риска селекции резистентных микроорганизмов и эрадикации потенциально протективных АСБ штаммов микроорганизмов [13,14]

Микробный спектр при АСБ такой же как и при НИМП и ОИМП.

Многообразие проявлений АСБ требует проведения дополнительных диагностических исследований для решения вопроса о необходимости лечения. Так, наличие уреазы-продуцирующих бактерий (например, *Proteus mirabilis*) в моче может свидетельствовать о формировании «инфекционных камней»; у мужчин при АСБ необходимо провести пальцевое ректальное исследование для исключения бактериального простатита, а у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря - определение остаточной мочи и т.д. При наличии факторов риска ИМП, сопутствующих выявленных заболеваний - антимикробное лечение АСБ показано.

В то же время, лечение АСБ у пациентов без идентифицированных факторов риска не рекомендовано [1]. Так у женщин с АСБ без факторов риска инфекционно-воспалительных заболеваний, далее при повторных симптоматических эпизодах ИМП не рекомендовано антимикробное лечение, так как штаммы микроорганизмов при АСБ оказывают протективный эффект [1,3]. Однако, эрадикация возбудителя, который признан этиологически значимым для развития повторного эпизода ИМП может быть оправдана [1,3]

В мета-анализе после скрининга 3626 статей было включено 50 статей, включавших 7088 пациентов, авторы не нашли пользы лечения АСБ для пациентов без факторов риска, с сахарным диабетом, у женщин в постменопаузе, у пожилых людей, живущих в домах престарелых, или у пациентов до протезирования суставов, и даже вред для женщин с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей [14,15]

Определение и лечение АСБ важно у беременных женщин, т. к. уменьшает риск развития пиелонефрита и симптоматической ИМП. Однако, в мультицентровом проспективном когортном исследовании в Нидерландах, где были исследованы 5621 беременная женщина, из них 248 были с АСБ, из которых 40 женщин получали рандомизированно нитрофурантоин и 45 - плацебо; тогда как 163 женщины с АСБ антимикробное лечение не получали. По результатам этого исследования асимптоматическая бактериурия не ассоциировалась с преждевременными родами. АСБ показала значительную связь с пиелонефритом, но абсолютный риск развития пиелонефрита у нелеченных беременных женщин с АСБ был низкий, а у большинства женщин с пиелонефритом не было АСБ [16].

Анализируя 12 РКП по влиянию АСБ на уровень симптоматической ИМП у беременных, панель экспертов пришла к заключению, что

антибактериальное лечение значительно уменьшает число симптоматической ИМП, по сравнению с плацебо или «без лечения». В 6 РКИ сообщено о исчезновении бактериурии, в 8 РКИ - о снижении уровня новорожденных с низким весом, по сравнению с группой, получавшей плацебо или без лечения. В 4 РКИ сообщалось о снижении уровня преждевременных родов, по сравнению с группой плацебо или «без лечения», однако исследования все старые с 1966 по 1987 гг и низкого методологического уровня [1]. В современных исследованиях высокого методологического уровня благоприятный эффект антибактериального лечения не столь очевиден [16].

Тем не менее рекомендовано обследовать и лечить АСБ у беременных (строгие рекомендации, доказательства среднего качества) [3].

Посев мочи необходим в первый визит беременной женщины в начале беременности. В то же время, при наличии начального отрицательного культурального анализа мочи, нет единого мнения рекомендаций: за или против повторного скрининга или лечения в течение всей беременности после начального эпизода АСБ. У беременных женщин с АСБ считают достаточным 4-7 дневный курс антимикробного лечения, хотя длительность курса лечения зависит от того, какой антибиотик дан. Должен быть использован самый короткий эффективный курс [3].

У детей, небеременных женщин, женщин в постменопаузе, или пациентов с постоянным уретральным катетером, стентом, или с сахарным диабетом, с отсутствием специфических симптомов ИМП или системной инфекции, не рекомендуется проводить исследование и лечение бактериурии, так как это не уменьшает риск симптоматической ИМП и инфекционных осложнений и не коррелирует с развитием диабетической нефропатии [16,17]. Однако плохо регулируемый сахарный диабет может быть фактором риска для развития симптоматической ИМП и инфекционных осложнений. Также не показано лечение АСБ у пациентов с почечными трансплантатами при ее неосложненном течении. У старых людей с функциональными и/или когнитивными нарушениями с бактериурией и делирием (острые изменения ментального с татуса, спутанность сознания) и без локальных мочеполовых симптомов или других системных признаков инфекции (напр. лихорадка или гемодинамическая нестабильность), необходимо оценить другие причины и провести тщательное обследование лучше, чем назначить антимикробное лечение [3].

В то же время, у пациентов с бактериурией, лихорадкой и другими системными признаками потенциально связанных с сильной инфекцией

(сепсис) и без локализованного источника, необходимо начать антимикробную терапию АБ широкого спектра действия против мочевых и не мочевых источников инфекции.

У пациентов с нейрогенными мочевыми пузырями, с неполным опорожнением мочевого пузыря, а также с вновь сформированным мочевым пузырем, после илеоцистопластики, у пациентов, использующих чистую интермиттирующую катетеризацию мочевого пузыря, с илеокондуитом, ортотопическим мочевым пузырем и континентным резервуаром часто отмечается колонизация непатогенными микроорганизмами. Антимикробное лечение АСБ у этих групп пациентов не оправдано. Полагают потенциальный защитный эффект спонтанной (или специальной) колонизации АСБ штаммами микроорганизмов против симптоматических обострений ИМП [3,18,19].

Пациенты с постоянными уретральными катетерами или надлобковыми и нефростомическими дренажами, стентами однозначно становятся носителями (переносчиками) штаммов АСБ. У пациентов с коротким периодом катетеризации (< 30 дней) и длительным периодом катетеризации не рекомендовано обследование и лечение АСБ (строгие рекомендации, доказательства низкого качества) [3].

Также не рекомендовано обследование и лечение АСБ у пациентов с постоянными катетерами во время удаления катетера (недостаточно данных) [3].

Что касается пациентов с трансплантированной почкой, не рекомендован скрининг и лечение АСБ в течение 1 месяца после трансплантации (строгие рекомендации, доказательства высокого качества). Однако данных для рекомендаций за или против лечения АСБ в течение первого месяца после пересадки недостаточно [20]. Также не рекомендовано лечение АСБ у пациентов с трансплантированными другими (не почки) органами (строгие рекомендации, доказательства среднего качества). Это имеет важное значение для ограничения приобретения *Clostridioides difficile* инфекции, увеличения нежелательных побочных реакций ЛС. Кроме того, у пациентов с пересаженными органами (не почки) крайне редко бывает симптоматическая ИМП и риск осложнений от АСБ крайне незначителен [3].

Для пациентов с высоким риском нейтропении рекомендовано следовать существующим стандартам лечения, включая профилактическую антибактериальную терапию и быстрое начало антимикробной терапии в случае фебрильной лихорадки, так как неизвестно, как часто бывает АСБ и как часто она прогрессирует в симптоматическую ИМП. Пациенты с низким риском нейтропении (>100 кл/мм³, <7 дней, клинически стабильные) имеют маленький риск инфекции и нет доказа-

пик ТП, что в этой популяции АСБ имеет больший риск, чем у не нейрогенных пациентов [3].

Не рекомендовано обследовать и лечить АСБ у пациентов с нарушенным мочеиспусканием, вследствие повреждения спинного мозга (строгие рекомендации, доказательства низкого качества). Клинические признаки и симптомы ИМП у пациентов с нарушенным мочеиспусканием, вследствие повреждения спинного мозга могут различаться от классических симптомов у пациентов с нормальной чувствительностью. Необходимо помнить об атипичных признаках ИМП у этих пациентов при принятии решения лечить или нет бактериурию [3,21].

I [сред эндоурологическими процедурами с травмой слизистой оболочки] рекомендовано обследовать и лечить АСБ до операции (строгие рекомендации, доказательства среднего качества). У пациентов с бактериурией эти процедуры проходят в сильно контаминированном хирургическом поле. Периоперационное антимикробное лечение или профилактика, согласно посеву мочи для контаминированных или чисто-контаминированных вмешательств, представляет важную пользу.

Также не рекомендован скрининг и лечение АСБ у пациентов перед операцией по установке искусственного сфинктера мочевого пузыря или пенильного протеза. Также всем пациентам, живущим с имплантированными урологическими девайсами не рекомендован скрининг и лечение ЛБ (слабые рекомендации, очень низкого качества доказательства). Все эти важные рекомендации суммированы в таблицах 1 и 2 [1,3].

Таблица 1. Резюме доказательств и рекомендаций по ведению пациентов с АСБ [1,3]

Резюме доказательств	Уровень доказательств
Лечение АСБ не приносит пользы при следующих состояниях:	
• Женщины без факторов риска	3б
• Пациенты с хорошо регулируемым сахарным диабетом	1б
• Женщины в постменопаузе	1а
• Пожилые люди в домах престарелых	1а
• Пациенты с дисфункциональными расстройствами или реконструктивными операциями на нижних мочевых путях	2б
• Пациенты с почечным трансплантатом	1б
• Пациенты до артропластики	1б

• Лечение АСБ вредно для пациентов с РИМП	1б
• Лечение АСБ полезно до урологических вмешательств с повреждением слизистой оболочки	1а
• Лечение АСБ у беременных женщин полезно по данным мета-анализа, хотя большинство исследований старые. Современные исследования отмечают снижение уровня развития пиелонефрита у женщин с низким риском инфекции	1а

Таблица 2. Оценка рекомендаций

Рекомендации	Оценка рекомендаций
Не рекомендовано наблюдение и лечение АСБ при следующих состояниях: • Женщины без факторов риска • Пациенты с хорошо регулируемым сахарным диабетом • Женщины в постменопаузе • Старые люди, живущие в домах престарелых • Пациенты с дисфункциональными расстройствами или реконструктивными операциями на нижних мочевых путях • Пациенты с почечными трансплантатами • Пациенты до операций по поводу артропластики • Пациенты с рецидивирующей инфекцией мочевых путей	строгие
Наблюдение и лечение АСБ до урологических вмешательств с повреждением слизистой оболочки	строгие
Наблюдение и лечение АСБ у беременных женщин коротким антимикробным курсом	слабые

Осложненная ИМП

Осложненной считается инфекция мочевых путей, которая развивается на фоне структурных или анатомических аномалий мочеполовых органов, а также сопутствующих заболеваний, снижающих защитные силы организма и увеличивающих риск восходящей инфекции или неэффективности лечения. К осложненной инфекции относят и внутрибольничную (нозокомиальную) ИМП, т. е. любое инфекционно-воспалительное заболевание или осложнение, возникшее в результате обращения или пребывания пациента в лечебном учреждении (включая поликлинику), а также у медицинского персонала, работающего в нем [1].

Для осложненной ИМП характерно наличие одного или более из нижеперечисленных факторов:

- ◆ наличие постоянного уретрального катетера, катетера-стента, дренажей, инородных тел, интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря;
- ◆ наличие остаточной мочи в мочевом пузыре более 100 мл;
- ◆ обструктивная уропатия: инфравезикальная обструкция, включая нейрогенный мочевой пузырь, камни, опухоль и т. д.;
- ◆ пузырно-мочеточниковый рефлюкс и другие функциональные аномалии;
- ◆ реконструктивные операции на мочевых путях с использованием сегментов кишечника;
- ◆ химическое или радиационное поражение уротелия;
- ◆ Пери- и послеоперационная ИМП;
- ◆ почечная недостаточность, трансплантация почки, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния.

Осложненную ИМП в соответствии с прогнозом и клиническими исследованиями разделяют на:

- ◆ ИМП, осложняющие факторы которой могут быть устранены в процессе лечения (например, удаление камня, постоянного катетера);
- ◆ ИМП, осложняющие факторы которой не могут быть удалены или удаляются не полностью в процессе лечения (постоянный катетер, дренажи, резидуальные камни, нейрогенный мочевой пузырь).

Биофильм (биопленки)-инфекция

биофильмы (биопленки) - структурное сообщество микробных клеток, окруженных самопродуцируемым полимерным матриксом, которое может вызывать хроническое воспаление в тканях, или путем развития биопленок на медицинских приспособлениях - катетеры, стенты, протезы, клапаны, слинги и т.д. биофильм-инфекция персистирует, несмотря на антимикробную терапию и на врожденный и адаптивный защитный иммунный ответ [22].

Микроорганизмы способны расти и размножаться не только в СВОБОДНОЙ жидкости, такой, как моча, но и скапливаясь вместе в АГРЕГАТЫ клеток (биопленки) [23]. Биофильм является очагом инфекции, состоящими из одних микроорганизмов или сообщества различных микроорганизмов, которые имеют свою структуру, принципы жизнедеятельности и жизнеобеспечения, и системы защиты от антимикробных препаратов и иммунной системы человека. Важно, что от поверхности

био пленок до их глубоких слоев меняется потребность в питании, кислороде, уровне роста, генетике.

Традиционно, клинические микробиологические лаборатории идентифицируют планктонные (не агрегированные) растущие микроорганизмы и определяют их чувствительность к антимикробным препаратам. Микроорганизмы в био пленке, тем не менее, могут вызывать хроническую инфекцию (очаги персистенции) в тканях и на поверхности медицинских приспособлений. Они отличаются от клинических планктонных микроорганизмов формой, сниженным метаболизмом, большей устойчивостью к действию антибиотиков и дезинфектантов [24].

Признаками биофильм-инфекции, помимо классических признаков инфекционно-воспалительного процесса, выраженных немного слабее, могут служить:

- ♦ Наличие предрасполагающих биофильм-инфекцию медицинских приспособлений (уретральный катетер, стент, протезы, слинги, а также камни в почках, простате или мочевом пузыре).
- ♦ Персистирующая инфекция более 7 дней.
- ♦ Неэффективность антибактериальной терапии и возврат инфекции (особенно при одном и том же возбудителе).
- ♦ Системные признаки и симптомы инфекции сразу же возвращаются, как только прекращается антибактериальная терапия.

Антибактериальное лечение биофильм-инфекции курсами, рекомендуемыми для лечения обычной острой урологической инфекции, может быть неэффективным. Микроорганизмы, растущие в биофильме, значительно более устойчивы к антибиотикам [24]. При лечении биофильм-инфекции обычные данные культурального исследования S-R (чувствительные, резистентные) не могут использоваться для определения терапевтической эффективности. Однако, биофильм-инфекция часто является очагом для системной инфекции - инфекции кровотока, берущей начало из внутривенного катетера, уретрального катетера или стента [22].

Антибактериальная профилактика у пациентов с постоянным уретральным катетером или уретральным стентом не рекомендуется в силу устойчивости микроорганизмов в био пленке; эффлюкса (выброса) антибиотиков из матрикса био пленки, а также из-за суперинфекции мультирезистентными штаммами госпитальных микроорганизмов. Покрытие или импрегнация катетеров, стентов антимикробными средствами (серебро, гепарин, нифуразон, гель) может не намного отсрочить, но не предотвращает развитие биофильм-инфекции. Уреаза-продуцирующие микроорганизмы гидролизуют мочевины мочи на аммиак и углекислый газ - повышается pH мочи.

Этот химический каскад представляет необходимое условие для оседания струвита (магний аммоний фосфат) и карбонат апатита. Осаждение слоев кристаллов позволяет бактериям оседать и размножаться без контактирования непосредственно с нижележащим защитным слоем [25].

Лечение уже развившейся биофильм-инфекции требует немедленного удаления инфицированного катетера или стента или смена его на стерильный, и назначения 7-ми дневного (иногда необходимо 10-14 дней) курса лечения почечно-экскретируемыми антибиотиками.

Инфекция мочевых путей может осложнить течение многих урологических заболеваний. Более того, внутрибольничная инфекция мочевых путей (особенно, катетер-ассоциированная ИМП) осложняет течение других неурологических заболеваний и занимает первое место среди всех видов госпитальной инфекции в отделениях интенсивной терапии и реанимации (свыше 40% всех случаев) [26]. В урологических отделениях уровень госпитальной ИМП составляет 11-12% по данным международного исследования PER и PEAP-study [27].

Широкое распространение устойчивых к антибиотикам микроорганизмов при крайне дорогостоящих разработках новых антимикробных препаратов для лечения инфекций, вызванных грамотрицательной микрофлорой, в настоящее время чревато неудачами лечения мочевой инфекции. Необходим постоянный бактериологический мониторинг резистентности возбудителей мочевой инфекции и строгий контроль за обоснованностью назначений антимикробных препаратов.

В 2017 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала список самых опасных микроорганизмов, против которых скоро перестанут действовать антибиотики (табл. 3) (www.who.int):

Таблица 3. Самые опасные антибиотики, против которых скоро перестанут действовать антибиотики (www.who.int):

Самые опасные бактерии (ВОЗ), против которых скоро перестанут действовать антибиотики

1 группа приоритетности – самый высокий риск развития устойчивых бактерий

<i>Acinetobacter baumannii</i>	R к карбапенемам
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R к карбапенемам
<i>Enterobacterales</i>	R к карбапенемам, выработка БЛРС

2 группа приоритетности – высокий риск развития устойчивых бактерий

<i>Enterococcus faecium</i>	Р к ванкомицину
<i>Staphylococcus aureus</i>	Р к метициллину, ванкомицину
<i>Helicobacter pylori</i>	Р к кларитромицину
<i>Campylobacter spp.</i>	Р к фторхинолонам
<i>Salmonellae</i>	Р к фторхинолонам
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Р к цефалоспорином, фторхинолонам

3 группа приоритетности – средний риск развития устойчивых бактерий

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Р к пенициллину
<i>Haemophilus influenzae</i>	Р к ампициллину
<i>Shigella spp.</i>	Р к фторхинолонам

В первую группу приоритетности попали уропатогены, особенно энтеробактерии, вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра действия (*E.coli*, *Klebsiella pneumonia*), которые являются ведущими возбудителями, как неосложненной, так и осложненной инфекции мочевых путей.

В 2010 году секция по урогенитальной инфекции Европейской урологической ассоциации предложила новую классификацию урогенитальной инфекции (2), которая пока не нашла широкого клинического применения.

Авторы предлагают учитывать факторы риска приобретения мочевой инфекции (ORENUC):

- ♦ О - нет известных факторов риска (у здоровой женщины пременопаузального периода);
- ♦ R - факторы риска рецидивирующей инфекции, но без риска тяжелого исхода;
- ♦ E - экстраурогенитальные факторы риска (вне мочевой системы) с риском более тяжелого исхода;
- ♦ N - наличие нефропатий, с риском более тяжелого исхода;
- ♦ U - наличие урологических факторов с риском более тяжелого исхода, который можно устранить во время лечения;

- ◆ С – постоянный уретральный катетер и неразрешаемые урологические факторы с риском более тяжелого исхода.

По анатомическому уровню инфекции предложено классифицировать следующим образом:

UR – уретрит, CY-1 – цистит; PN-2 – пиелонефрит слабой или средней тяжести; PN-3 – пиелонефрит сильной степени тяжести; US-4 – уросепсис (простой); US-5 – тяжелый уросепсис; US-6 – септический шок.

В зависимости от чувствительности возбудителей к антимикробным препаратам в классификации предусмотрена градация: а, в, с:

- ◆ а – патоген(ы) чувствителен к стандартным антибиотикам;
- ◆ в – патоген с низкой чувствительностью к стандартным антибиотикам, но чувствительный к альтернативным антибактериальным препаратам;
- ◆ с – полирезистентный, нет приемлемых антимикробных препаратов.

Объединяя различные параметры авторы предлагают следующие примеры написания диагноза: CY-1E, U: *P. aeruginosa* (с) — расшифровывается: цистит (CY) у пациента с пересаженной почкой (степень тяжести – 1) с нефрологическими (фактор риска E) и урологическими (стент) факторами риска (фактор риска U) и нет эффективных антибиотиков, так как возбудитель — мультирезистентная синегнойная палочка (с). По старой классификации это — осложненный цистит.

В таблице 4 приведены критерии для диагностики ИМП в зависимости от лабораторных данных [1,3].

Таблица 4. Критерии для диагностики ИМП в зависимости от лабораторных данных [1,3]

Диагноз	Клинические симптомы	Лабораторные показатели
Асимптоматическая бактериурия	Нет урологических симптомов, нет симптомов инфекционного заболевания	$>10^5$ - 10^8 КОЕ/мл одного или более видов бактерий, независимо от пиурии
Острая неосложненная ИМП у женщин, острый неосложненный цистит у женщин	Неотложные, частые позывы, надлонная боль, нет выделений из влагалища, раздражения или болей в боку	>10 л/мм ³ $>10^3$ КОЕ/мл – посев мочи рекомендован пациентам с атипичными симптомами и тем, кто не ответил на антимикробную терапию

Острый неосложненный пиелонефрит	Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$, озноб, боли и напряжение мышц в боку, тошнота, рвота, другие диагнозы исключены, нет данных за урологические аномалии (УЗИ, рентген-радиологические методы)	>10 л/мм ³ , нитриты, эритроциты $>10^4$ КОЕ/мл
Осложненная ИМП	Любая комбинация симптомов из выше-описанных в цистите и пиелонефрите	>10 л/мм ³ $>10^5$ КОЕ/мл у женщин $>10^4$ КОЕ/мл у мужчин или в моче при катетеризации мочевого пузыря у женщин
Рецидивирующая ИМП	Не менее 3-х эпизодов обострения инфекции с подтвержденным культуральным исследованием мочи за последние 12 мес, или 2 за 6 мес) только у женщин, без структурных или функциональных аномалий.	$>10^3$ КОЕ/мл, диагноз РИМП только по посеву мочи

- СПМ –средняя порция утренней мочи.

2. УРОСЕПСИС

В соответствии с междисциплинарным консенсусом *Society Critical Care Medicine (SCCM)* и *European Society Intensive Care Medicine (ESICM)* от 2016 года сепсис стал рассматриваться как жизнеугрожаемая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию.

В этой связи **уросепсис** – патологический процесс, при котором клинические проявления инфекции мочевыводящих путей осложняются развитием острой органно-системной дисфункции [28,29]. Определённая смена представлений обусловлена накоплением новых фактов, указывающих на возможность ранней активации как про-, так и противовоспалительного ответа, с вовлечением в формирование фенотипа сепсиса целого ряда неиммунологических звеньев патогенеза: сердечно-сосудистого, гормонального, нейронального, биоэнергетического, метаболического и коагуляционного, все из которых имеют прогностическую значимость. Установлено, что сам процесс взаимодействия инфекта и макроорганизма более сложен, чем представлялось ранее, и характеризуется многогранностью ответа последнего на микробную инвазию, проявления которого определяют пол, возраст, раса, генетические факторы, характер сопутствующей патологии, а также «лечебная агрессия», включающая хирургические вмешательства и определённые медикаменты. Накопленный практический опыт и результаты проведённых за четверть века исследований свидетельствуют, что информационная значимость критериев синдрома системной воспалительной реакции (СВР) является низкой [30]. Безусловно, СВР критерии (лейкоциты периферической крови, температура тела, частота сердечных сокращений и дыхания) в определённой степени отражают развитие воспаления, привлекают внимание к ответной реакции макроорганизма, но не указывают на его природу, жизнеугрожаемость ситуации, они присутствуют у 90% пациентов ОРИТ, включая тех, у кого нет инфекции, и не произойдёт неблагоприятного исхода [31,32, 33,34,35]. Кроме того, стало понятным, что сама СВР нередко может играть компенсаторную роль, не позволяя развернуться патологическому процессу и органно-системным повреждениям. В целом, существование феномена прогрессирующего системного воспаления не отрицается, но оказалось – это всего лишь один из возможных вариантов ответа макроорганизма на развитие инфекции.

Диагностика

Обновлённые дефиниции, критерии сепсиса и септического шока консенсуса SCCM/ESICM (2016) представлены в табл. 5 [29].

Таблица 5. Дефиниции и критерии диагноза сепсиса SCCM/ESICM [29]

Определение	Сепсис - жизнеугрожаемая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию
Патофизиологическая характеристика	Нарушение регуляции ответа макроорганизма на инфект проявляется повреждением собственных тканей и органов
Критерии сепсиса	Подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой заключают по индексу шкалы SOFA (увеличение на 2 балла и более от базового значения)
Септический шок	Септический шок - клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания СрАД более 65 мм рт ст.
Шкала Quick SOFA (Экспресс SOFA)	ЧД ≥ 22 ; изменения ментального статуса; СистАД ≤ 100 мм рт ст

Шкала SOFA была выбрана экспертами в силу её широкой известности, простоты и применимости в подавляющем большинстве стационаров [36,37]. Значение в 2 балла отражают появление как минимум 10% риска смерти в сравнении с индексом в 1 балл, что соответствует определению жизнеугрожаемой инфекции. Особое внимание при калькуляции индекса SOFA отводится анализу его базового уровня, который может превышать значение в два балла и при отсутствии инфекции у пациентов с тяжёлой хронической патологией (ХПН, ХОБЛ, цирроз печени, энцефалопатия). Согласно консенсусу, подозреваемая инфекция может быть определена

in I/in I in 4i4 кая ситуация, требующая назначения антибиотиков ивзя-
I и / (нт/югических сред для культурального исследования без микробио-
|") mu-» них доказательств инфекции на данный момент времени (табл. 6)
I **У6.Л71.**

Таблица 6. Шкала SOFA - Sepsis (sequential)
organ failure assessment [36,37]

баллы	0	1	2	3	4
Дыхание (1'л02 /1102)	>400	<400	<300	<200	<100
				с респираторной поддержкой	
КосНУЛНЦИЯ ПРИМ6ОЦИТО- ПеНИЯ X 10 ⁴)	>150	<150	<100	<50	<20
билирубин ММО /л	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Лрп'риальная П111О10НЗИЯ	нет	АДср <70 мм рт.ст.	Допамин <5 или добутамин (любые дозы)*	Допамин >5 или адрена- лин < 0,1 или норадрена- лин <0,1	Допамин >5 или адреналин > 0,1 или норадреналин >0,1
1111С, шкала 1 гы но	15	13-14	10-12	6-9	<6
11< * ки (Креати- нин, ммоль/л) или оГн.ем мо- 'ичнделения	<110	110-170	171-299	300-440 500 мл/день	>440 < 200 мл/день

Г'lii'.m'iіііе препаратов не менее одного часа (мкг/кг/мин).

¹ | итический шок представляет собой клинический вариант течения
.....к характеризующийся сочетанием циркуляторной недостаточности
о арп рильной гипотонии, при котором, несмотря на адекватную инфу-
"П" 1|ч (>уется введение вазопрессоров для поддержания СрАД более 65
| м | * г II 179,38,39,40,41].

Констатируя развитие септического шока, необходимо не ограничиваться признаком кардиоваскулярной дисфункции, а также оценивать присутствие расстройств клеточного метаболизма, ориентируясь, в том числе, и на содержание лактата в крови, повышение которого более 2 ммоль/л отражает развитие клеточной дисфункции.

Для выявления пациентов с подозрением на сепсис и возможностью развития неблагоприятного исхода, как на госпитальном (вне ОРИТ), так и на до госпитальном этапах оказания помощи предложена шкала Quick SOFA (аКспресс SOFA). Во внимание принимаются три простых и быстро оцениваемых клинических признака без ожидания получения лабораторных параметров. При наличии у пациентов вне ОРИТ 2-х из трёх признаков предиктивная значимость в отношении последующего риска летального исхода оказалось сравнимым со шкалой SOFA. Они должны быть госпитализированы в данное подразделение [29].

В связи с тем, что популяция пациентов с сепсисом является гетерогенной не только по характеру и выраженности нарушений гомеостаза, а также по возрасту, сопутствующей хронической патологии, что оказывает существенное влияние на течение патологического процесса и исход, необходима оценка общей тяжести состояния по шкалам APACHE-II или SAPS-II [36].

Потенциальная польза от внедрения в практику новых критериев представляется следующей: при более точном отражении сути патологического процесса создаются предпосылки для достижения междисциплинарного понимания с позиций патофизиологии, а самое главное заключается в аргументации выбора места оказания помощи в стационаре - ОРИТ или профильное отделение. Более того, структура органной дисфункции будет диктовать характер и объём мониторинга в процессе интенсивной терапии.

Бактериемия и сепсис

Бактериемия - выделение микроорганизмов из крови - является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Отсутствие бактериемии не должно исключить возможность диагноза при наличии обозначенных выше критериев сепсиса. Даже при самом скрупулезном соблюдении техники забора крови и использовании современных микробиологических технологий, даже у самых тяжелых больных частота выявления бактериемии, как правило, не превышает 45% [29,37].

Обнаружение микроорганизмов в кровотоке у лиц без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспаления должна расцениваться как транзиторная бактериемия, не связанная с септическим процессом. Тем не менее, микробиологические исследования, в том числе крови, при строгом

соблюдении техники ее забора и транспортировки являются обязательным компонентом диагностического поиска даже при подозрении о возможности сепсиса. Клиническая значимость регистрации бактериемии заключается:

- ◆ в подтверждении диагноза и определении этиологии инфекционного процесса;
- ◆ в получении доказательств механизма развития сепсиса (напр. катетер-связанная ангиогенная инфекция);
- ◆ аргументации тяжести течения патологического процесса для некоторых клинических ситуаций (напр. септический эндокардит, синегнойная и клебсиеллёзная инфекция);
- ◆ в обосновании выбора или смены режима антибиотикотерапии;
- ◆ оценке эффективности проводимой терапии.

Согласно результатам ЕРИС-II первичная бактериемия (без подтверждённого локального очага инфекции) как клиническая форма сепсиса встречалась у 15,1%. Её частота заметно варьировала в различных регионах мира от 25,8% в Северной Америке до 10,8% в Центральной и Южной Америке [39,40].

Факторы риска

Риск развития сепсиса значительно выше при осложнённых инфекциях мочевых путей. Пусковым фактором трансформации локального воспалительного процесса в генерализованный часто служит нарушение пассажа мочи. В качестве фоновых факторов риска, способствующих формированию системного воспаления выступают беременность, пожилой возраст, высокий исходный индекс тяжести общего состояния (SAPS-II, APACHE-II) и такие заболевания как сахарный диабет, ХОБЛ, рак.

Эпидемиология

Согласно последнему уникальному эпидемиологическому исследованию ЕРИС-II, включившему в анализ более 15 тысяч пациентов из ОРИТ всех континентов, доля лиц с ИМП составила 14,3% с колебаниями от 11,2% в Западной Европе до 22,2% в Северной Америке. Больные уросепсисом составляют 31,4% от всех клинических форм данного патологического процесса, при этом 2/3 из них приходится на женщин [31].

Уросепсис может также встречаться после операций на мочеполовых путях или при инфекционно-воспалительных процессах в паренхиматозных органах мочеполовой системы. Суммарная летальность при уросепсисе ниже, чем при абдоминальной и пневмониогенной клинических формах. А у выздоровевших пациентов средняя длительность пребывания в ОРИТ составляла 7 суток против 9 в сравнении с другими формами сепсиса.

Этиология

Этиология уросепсиса определяется местом его возникновения и особенностями анамнеза (предшествующее лечение антибиотиками, катетеризация мочевого пузыря, цистостомия). При внебольничном сепсисе доминирующим патогеном является кишечная палочка. Факторами риска устойчивости *E.coli* к фторхинолонам при внебольничной инфекции является катетеризация мочевого пузыря, недавняя госпитализация в стационар, приём данного класса антибиотиков в последние 6 месяцев. Устойчивость к фторхинолонам может служить маркером продукции БЛРС [41,42,43,44,45,46,47,48,50].

В случае нозокомиального сепсиса этиологическая структура более разнообразна, как и фенотип чувствительности к антибиотикам, который будет отличаться в различных стационарах (табл. 7) [46,47,48,49].

Таблица 7. Этиологическая структура нозокомиального сепсиса согласно данным многоцентровых исследований [46,47,48,49]

Возбудитель	SENTRY (Америка, Европа)	SENTRY (Азия)	ESGNI	Wazait
<i>E.coli</i>	47,3%	37,8%	35,3%	30,9%
<i>Enterococci</i>	12,6%	10,8%	15,2%	17,2%
<i>Klebsiella spp.</i>	11,0%	12,3%	9,8%	-
<i>P.aeruginosa</i>	7,6%	11,1%	5,4%	11,2%
<i>P.mirabilis</i>	5,2%	4,0%	6,7%	15,6%
<i>Enterobacter spp.</i>	3,5%	4,5%	4,5%	-
<i>Citrobacter spp.</i>	2,8%	2,4%	2,7%	-
<i>S.aureus</i>	2,5%	3,7%	3,1%	9,5%

Для госпитальных штаммов уропатогенов характерен существенно более высокий уровень устойчивости к фторхинолонам и цефалоспорином 2-4-й генерации.

Эмпирическая антибактериальная терапия

Внутривенная антибактериальная терапия у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком должна быть начата в течение первого часа после постановки диагноза. Необходимо использование препаратов широкого спектра действия или комбинации нескольких антибиотиков, перекрывающих в стартовом режиме спектр возможных возбудителей.

Схема АБТ должна подбираться на основании учёта нескольких составляющих: локализации очага инфекта, места возникновения инфекционного процесса, уровня резистентности к антибиотикам, анамнеза заболевания и индивидуальных особенностей пациента. Кроме того, при госпитальном сепсисе во внимание должно быть принято наличие или отсутствие факторов риска и участия в инфекционном процессе бактерий с множественной устойчивостью - *MRSA*, *Paeruginosa*, энтеробактерий продуцентов БЛРС.

В обобщённом виде рекомендации по выбору эмпирической антимикробной терапии представлены следующим образом (табл. 8) [50,51,52,53,54]

Эффект комбинированной АБТ показан при септическом шоке и только в случае комбинации цефалоспоринов 2-3 генерации с аминогликозидами и фторхинолонами. Добавление второго препарата с позиций синергизма к карбапенемам или цефалоспорином 4-й генерации не сопровождалось клинической пользой.

После выполнения идентификации возбудителя, при позитивной динамике состояния пациента и надёжных данных микробиологического исследования рекомендуется проведение режима дэскалации (переход на препарат более узкого спектра или отмена комбинации). Эксперты полагают, что в большинстве клинических ситуаций при адекватной хирургической санации очага и удовлетворительном пассаже мочи достаточно 7-10 дневного курса АБТ. Превышение 10-дневного срока терапии обосновано при сепсисе, вызванном *Paeruginosa* или *Acinetobacter spp.* а также у лиц с нейтропенией или при замедленном клиническом ответе [55,56].

Таблица 8. Схемы эмпирической антимикробной терапии сепсиса и септического шока [50,51,52,53,54]

Клиническая форма сепсиса	Схема антимикробной терапии
Внебольничный сепсис	Ингибитор – защищённые пенициллины (пиперациллин/тазобактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефтриаксон, цефоперазон/сульбактам, цефепим/сульбактам, эртапенем, цiproфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин

Госпитальный сепсис без риска бактерий с множественной устойчивостью к АБП	Пиперациллин/тазобактам, эртапенем, цiproфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин
Госпитальный сепсис при риске бактерий с множественной устойчивостью к АБП	Имипенем, меропенем, дорипенем, колистин, цефтазидим/авибактам, цефталозан/тазобактам ± ванкомицин, даптомцин
Риск грибкового сепсиса или микробиологически доказанный инвазивный кандидоз	Флуконазол, вориконазол, каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин

Инфузионная терапия

При восполнении ОЦК в качестве стартового раствора рекомендуется использовать кристаллоиды в дозе 30 мл/кг. Предпочтение следует отдавать сбалансированным растворам кристаллоидов (плазмолит, стерофундин), не провоцирующих в отличие от физиологического раствора развитие метаболического ацидоза и почечного повреждения [57,58].

Растворы ГЭК у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком использовать не рекомендуется из-за риска тяжёлого повреждения почек с необходимостью проведения различных вариантов заместительной почечной терапии и отсутствия реальной клинической пользы. При пролонгированной инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) с позиций физиологии следует прибегать к добавлению в схему инфузии 10-20% альбумина, но при условии отсутствия признаков капиллярной утечки [58,59].

Адьювантная терапия

Адьювантная (дополнительная) терапия сепсиса должна строиться на принципах индивидуализации лечебной стратегии, принимая во внимание структуру органной дисфункции, её тяжесть, профиль гемодинамического ответа, характер изменения параметров гомеостаза, и, в конечном итоге, риск развития того или иного осложнения, включая вероятность развития неблагоприятного исхода.

Катехоламины

Препаратом первого выбора для поддержки гемодинамики при септическом шоке является норадреналин (НА). НА может быть заменён на

адреналин при невозможности достижения целевого СрАД – 70 мм рт. ст. К использованию вазопрессина в дозировке 0,03 ед/мин следует прибегать для снижения скорости введения НА. Назначение более высоких доз оправдано только при рефрактерном шоке. Использование вазопрессина в варианте монотерапии не рекомендуется. Применение допамина целесообразно при низком риске тахикардии или брадикардии, а фенилэфрина – при возникновении аритмий или увеличения тахикардии на фоне НА [59].

Глюкокортикостероиды

Внутривенное введение гидрокортизона рекомендуется для взрослых пациентов с СШ, не отвечающим на объёмное возмещение и введение катехоламинов (рефрактерный септический шок) в дозе 200-300 мг/сутки.

Стабилизация гемодинамики служит основанием для прекращения введения гидрокортизона, преимущества режима постепенного снижения доз перед внезапной остановкой не доказаны. Аргументы для использования других ГКС в дозах эквивалентных 300 мг гидрокортизона отсутствуют [59].

Контроль гликемии

Гипергликемия в сочетании с инсулинорезистентностью может оказывать значимое дополнительное повреждающее воздействие, способствуя усугублению органной дисфункции. В этой связи пациентам с тяжёлым сепсисом и гипергликемией следует поддерживать уровень глюкозы в крови менее 10,0 ммоль/л посредством внутривенной инфузии инсулина.

Профилактика тромбоэмболических осложнений

Развитие сепсиса сопровождается активацией системы коагуляции, в силу чего данный патологический процесс ассоциируется с повышенным риском тромбоэмболических осложнений. С целью профилактики следует использовать низкомолекулярный или нефракционированный гепарины (НФГ). Если клиренс креатинина менее 30 мл/мин, следует отдавать предпочтение дальтепарину или НФГ. Эноксапарин кумулируется у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, в связи с чем необходимо снижение дозы, в то же время возрастает риск тромбоэмболических осложнений. Исследования по надропарину также показали возможность накопления препарата даже при наличии умеренной почечной недостаточности [59].

Внутривенные иммуноглобулины

Среди других средств, относящихся к адъювантной терапии, пациентам с сепсисом и септическим шоком, имеющим критерии высокого риска

неблагоприятного исхода, вне зависимости от возраста, при условии реализации всех составляющих базового протокола в схему лечения могут быть добавлены внутривенные иммуноглобулины.

Лучше, когда их введение начато в первые сутки пребывания в ОРИТ. Назначение иммуноглобулинов не оправдано при терминальной полиорганной недостаточности и не должно являться терапией отчаяния. Выбор из них в пользу пентаглобина (5мл/кг /сутки в течение 3-х дней) представляется более обоснованным как с позиций аргументации режима дозирования, так и имеющихся результатов отдельных клинических исследований. Однако рекомендации по использованию внутривенных иммуноглобулинов в гайдлайне Surviving Sepsis Campaign 2016 отсутствуют [59].

3. Микробиологическая структура урогенитальной инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений

Традиционно наиболее часто встречающимися бактериальными возбудителями инфекций мочевых путей (ИМП) считаются представители порядка Enterobacterales, и, в частности, семейства Enterobacteriaceae. При этом, основным уропатогеном, вне зависимости от половой принадлежности, возрастной группы и категории пациентов (беременные, дети, взрослые) является *Escherichia coli*, составляющая по результатам различных исследований от 30 до 95% случаев всех выделяемых этиологически значимых микроорганизмов. Такой широкий диапазон объясняется зависимостью микробиологического спектра от типа, локализации урогенитальной инфекции и наличия осложнений, а также увеличением доли других возбудителей при нозокомиальной патологии.

Внебольничные ИМП

Данные, полученные в ходе последнего многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018», демонстрируют сходство этиологической структуры внебольничных ИМП в различных субпопуляциях пациентов (дети, взрослые, беременные) и, в целом, соответствуют результатам, полученным до этого в аналогичных международных и российских исследованиях [60,61,62].

Общая доля представителей порядка Enterobacterales составила около 90%, а частота выделения *E. coli* в зависимости от субпопуляции варьировала в пределах 70-80% (табл. 9) [62]. Также полученные результаты отражают различия в структуре возбудителей при осложненных (при наличии анатомических или функциональных аномалиях мочеполовых органов или сопутствующего заболевания, предрасполагающего к развитию инфекционно-воспалительного процесса) и неосложненных внебольничных инфекциях мочевых путей у взрослых с характерным снижением доли кишечной палочки и повышением частоты встречаемости других уропатогенов (в частности *P. aeruginosa*, характерной именно для осложненных инфекций).

Таблица 9. Структура возбудителей внебольничных ИМП в России (исследование «ДАРМИС-2018»), % [62]

	Взрослые		Дети и подростки до 18 лет	Беременные
	неосложненные	осложненные		
Enterobacterales	91,7	89,3	93,8	89,3
<i>Escherichia coli</i>	74,6	67,2	79,7	73,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9,6	12,7	7,8	10,4
<i>Proteus mirabilis</i>	3,0	4,6	1,6	2,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,0	6,3	-	5,4
<i>Staphylococcus spp.</i>	2,3	1,2	3,9	2,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	1,7	-	-

Важнейшим фактором вирулентности уропатогенных штаммов *E. coli* и других представителей порядка Enterobacterales следует считать их способность к адгезии к уротелию с помощью ворсинок 1 типа (*pili*), ворсинок (*pap*), S-ворсинок (*sfa*), афимбриального адгезина 1 (*afaI*), а также антигенов полисахаридной капсулы. Адгезия бактерий позволяет противостоять току мочи, скапливаться на поверхности мочевых путей и проникать в их ткани. Бактериальная адгезия не только способствует колонизации, но также благоприятствует инвазии микроорганизмов, формированию биопленок и повреждению клеток организма. При этом, чем больше нарушены местные и общие защитные механизмы организма человека, тем меньшая вирулентность бактерий способна привести к возникновению ИМП [63].

Необходимо учитывать, что антибактериальная терапия при внебольничных ИМП в основном назначается эмпирически до получения микробиологических результатов посева мочи. Более того, рутинное назначение бактериологического анализа мочи, например, при впервые возникшем остром цистите у женщин в настоящее время не рекомендовано. В связи с этим для эффективного назначения антимикробных препаратов – обязательного компонента терапии ИМП – необходимы эпидемиологические данные не только структуры, но и чувствительности микроорганизмов.

В целом, большинство уропатогенов обладают природной чувствительностью к основным применяемым для лечения ИМП антибактериальным препаратам (табл. 10) [64].

Таблица 10. Природная резистентность возбудителей ИМП к антимикробным препаратам [64]

	Ампициллин	Амоксициллин/ клавулановая кислота	Ампициллин/сульбактам	Тикарциллин	Цефазолин, цефалотин, це- фалексин, цефуроксим	Цефокситин	Цефуроксим	Тетрациклины	Тигециклин	Полимиксин В, колистин	Нитрофурантоин
--	------------	---------------------------------------	-----------------------	-------------	---	------------	------------	--------------	------------	------------------------	----------------

Enterobacterales

(природная резистентность к бензилпенициллину, гликопептидам, фузидиевой кислоте, макролидам¹, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину и линезолиду)

<i>Citrobacter koseri</i>	P			P							
<i>Citrobacter freundii</i>	P	P	P		P	P					
<i>Enterobacter cloacae</i>	P	P	P		P	P					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	P			P							
<i>Klebsiella oxytoca</i>	P			P							
<i>Morganella morganii</i>	P	P	P		P			P		P	P
<i>Proteus mirabilis</i>								P	P	P	P
<i>Proteus penneri</i>	P				P		P	P	P	P	P
<i>Proteus vulgaris</i>	P				P		P	P	P	P	P
<i>Providencia stuartii</i>	P	P	P		P		P	P	P	P	P
<i>Serratia marcescens</i>	P	P	P		P	P	P	P ²		P	P

	Фузидиевая кислота	Цефтазидим	Другие цефалоспорины	Аминогликозиды	Макролиды	Клиндамицин	Ванкомицин	Тейкопланин	Фосфомицин	Новобиоцин	Сульфонамиды
--	--------------------	------------	----------------------	----------------	-----------	-------------	------------	-------------	------------	------------	--------------

Грам-положительные бактерии

(природная резистентность к азтреонаму, темоциллину, полимиксину В/коли-стину и налидиксовой кислоте)

<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	P	P							P	P	
<i>Staphylococcus aureus</i>		P									
<i>Enterococcus faecalis</i>	P	P	P	P	P	P					P
<i>Enterococcus faecium</i>	P	P	P	P	P						P

	Ампициллин	Амоксициллин/ клавулановая кислота	Ампициллин/сульбактам	Тикарциллин	Тикарциллин/ клавулановая кислота	Пиперациллин	Пиперациллин/тазобактам	Цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефуроксим	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Цефепим
--	------------	---------------------------------------	-----------------------	-------------	--------------------------------------	--------------	-------------------------	---	------------	-------------	------------	---------

Неферментирующие грам-отрицательные бактерии

(природная резистентность к бензилпенициллину, цефалоспорином I и II поколения, гликопептидам, фузидиевой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину и линезолиду)

<i>Acinetobacter baumannii</i>	P	P	³			P		P	P	P		
<i>Acinetobacter pittii</i>	P	P	³					P	P	P		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	P	P	P			P		P	P	P		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	P	P	P	P		P	P	P	P	P		

	Азтреонам	Эртапенем	Имипенем	Меропенем	Ципрофлоксацин	Хлорамфеникол	Аминогликозиды	Триметоприм	Фосфомидин	Тетрациклины	Тигециклин	Полимиксин В, колистин
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Р	Р				Р		Р	Р	Р ²	²	
<i>Acinetobacter pittii</i>	Р	Р						Р	Р	Р ²	²	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Р				Р	⁴	Р		Р	Р	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Р	Р	Р	Р		Р	Р	Р ⁵	Р	Р ⁶		

Р- резистентность;

¹ - Азитромицин эффективен *in vivo* при лечении тифоидной лихорадки, азитромицин может использоваться для лечения диареи путешественников; ² - Природная резистентность к тетрациклину и доксициклину, но не миноциклину или тигециклину; ³ - Микроорганизм может быть чувствителен в связи с активностью сульбактама в отношении него; ⁴ - Природная резистентность к канамицину и неомицину; ⁵ - Природная резистентность к триметоприму, при этом микроорганизм чувствителен к триметоприму/сульфаметоксазолу; ⁶ - Природная резистентность к тетрациклину, но не доксициклину, миноциклину или тигециклину.

В связи с доминированием *E. coli* в этиологической структуре ИМП, наибольший практический интерес представляют, прежде всего, данные чувствительности кишечной палочки (Табл. 11) [62], а также данные суммарной устойчивости всех выделенных возбудителей порядка *Enterobacterales* (Табл. 12) [62]. Учитывая, что особенности чувствительности уропатогенов, выделенных у пациентов с осложненными и неосложненными ИМП несколько отличаются, данные по этим формам ИМП приведены раздельно. Необходимо подчеркнуть, что приведенные результаты исследования «ДАРМИС-2018» были получены при выделении возбудителей у пациентов с внебольничными инфекциями мочевых путей (цистит, пиелонефрит), а также бессимптомной бактериурии беременных.

Таблица 11. Чувствительность изолятов *E. coli*,
выделенных у взрослых пациентов с внебольничными ИМП в России
(исследование «ДАРМИС-2018») [62]

	Неосложненные ИМП (n=215)				Осложненные ИМП (n=233)			
	МПК _{90'} , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК _{90'} , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	48,4	-	51,6	256	38,2	-	61,8
Амоксициллин/ клавулановая кислота	128	77,7		22,3	128	56,7		43,3
Цефотаксим	256	82,8	0,5	16,7	256	70,4	0,4	29,2
Цефтазидим	16	84,2	3,3	12,6	16	71,7	9,9	18,5
Цефепим	16	82,3	4,7	13,0	128	73,0	7,7	19,3
Цефиксим	16	82,8	-	17,2	16	69,5	-	30,5
Пиперациллин/ тазобактам	8	90,2	1,4	8,4	16	88,8	3,0	8,2
Амикацин	4	98,1	0,9	0,9	8	98,3	1,7	-
Имипенем	0,25	99,5	-	0,5	0,25	100	0	-
Ципрофлоксацин	32	72,1	1,9	26,0	64	54,1	1,3	44,6
Триметоприм/ сульфаметоксазол	256	67,9	-	32,1	256	61,8	-	38,2
Нитрофурантоин	32	99,5	-	0,5	32	97,0	-	3,0
Фосфомицин	8	96,7	-	3,3	8	98,3	-	1,7
БЛРС-продуценты, %	19,5				32,6			

таблица 12. Суммарная чувствительность изолятов порядка
 1000 выделенных у взрослых пациентов с внебольничными
 ИМП и России (исследование «ДАРМИС-2018») [62]

	Неосложненные ИМП (n=258)				Осложненные ИМП (n=309)			
	n	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	42,2	-	57,8	256	32,0	-	68,0
Ar (Щ • ИЦИЛЛИН) I- п.шуп.ик) 1 < 1Н и и МММ	256	75,6		26,4	128	54,0		46,0
1 Ф 1 Ж и м	256	82,2	0,4	17,4	256	68,0	0,3	31,7
1' » • 1.1 ЩДИМ	16	83,7	2,7	13,6	64	69,3	7,8	23,0
1. • и ч 1 ИМ	16	81,4	4,7	14,0	256	70,2	5,8	23,9
1 (' ijilIM нм	16	80,6	-	19,4	16	65,7	-	34,3
1 lt III. . (11ЛЛИ1)/ li mil. II I. IM	16	89,1	1,2	9,7	32	84,1	3,2	12,6
Амт 1 ЦН 1	4	96,1	0,8	3,1	8	94,5	2,6	2,9
1 УИИ"1 И'М	0,25	98,4	1,2	0,4	0,5	98,4	1,6	-
1 1p фЛОК(лцин	32	69,8	3,1	27,1	64	51,8	2,3	46,0
11 и ои • 11 И 1 рим/ • 'II 'и. ИМОЮК))ЗОЛ	256	65,9	-	34,1	256	60,5	-	39,5
1 li III и п iy) MI поин	32	94,2	-	5,8	128	88,0	-	12,0
II'1 " 1МИЦИН	8	96,7	-	3,3	8	98,3	-	1,7

III , минимально подавляющая концентрация антимикробного
 "I*. ii ip o т при которой погибает 90% исследуемых микроорганизмов; Ч -
 • I" ' ни и щ.мыс, I' - резистентные изоляты, У/Р - условно-резистентные
 Ц и..... пн ледпим рекомендациям EUCAST- чувствительны при повы-
 и пн позиции антибиотиков (www.eucast.org)

11 iiiiiiHn | активными пероральными препаратами в отношении *E. coli*
 in. pi | и. I, нам полученных данных являются фосфомицин и нитрофу-
 II | парентеральных препаратов наибольшей активностью в от-
 HИ / I чH обладают карбапенемы и амикацин.

Особую тревогу с практической точки зрения вызывает нарастающая резистентность к фторхинолонам и динамика роста продукции Б-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) по сравнению с данными, полученными в предыдущих исследованиях (БЛРС с 2,3% в 2011 г до 19,5% в 2018г) [60,61,62].

Для большинства антибиотиков чувствительность изолятов, выделенных от пациентов с осложненными ИМП, ниже таковой для неосложненных ИМП. Наличие полирезистентных возбудителей при осложненных ИМП связано не только с урологическими факторами, а также, как правило, с уже проводимой до этого предшествующей антибактериальной терапией.

При осложненных ИМП часто наблюдается смешанная инфекция и смена одного возбудителя другим в процессе проведения антибактериальной терапии, что может быть следствием появления биопленок на поверхностях катетеров, дренажей, камней, а также возможно и в слизистых оболочках нижних мочевых путей (внутриклеточные бактериальные сообщества, покоящиеся внутриклеточные резервуары) [65]. Примечательно, что бактериальные факторы имеют большее значение для развития неосложненных ИМП, в то время как при осложненных формах заболевания на первый план выходят факторы со стороны пациента.

Нозокомиальные ИМП

Нозокомиальными или внутрибольничными ИМП считаются инфекции, возникающие в стационаре спустя 48 и более часов от момента госпитализации при исключении инкубационного периода внебольничных инфекций, а также инфекции, возникающие в связи с проводимыми в стационаре обследованиями или лечением в течение 1 месяца после выписки пациента. В случае прогрессирования симптомов ИМП, наблюдавшихся при госпитализации пациента, даже при смене возбудителя, ИМП не являются нозокомиальными (к примеру, осложнение пиелонефрита абсцессом или возникновение уросепсиса на фоне пиелонефрита).

Нозокомиальные ИМП в настоящее время занимают второе по частоте место (около 30% всех госпитальных инфекций) после нозокомиальных инфекций нижних дыхательных путей - пневмонии и трахеобронхита. До 80% нозокомиальных ИМП связаны с уретральной катетеризацией без или в сочетании с инвазивными процедурами, 10-20% нозокомиальных ИМП связаны с урологическими или урогенитальными манипуляциями [66].

Этиологическая структура нозокомиальных ИМП отличается, как правило, более низкой долей *E. coli*, чем при внебольничных ИМП, высокой

частотой грамотрицательных неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*), а также полирезистентностью внутрибольничных уропатогенов. Данные, полученные при использовании интернет-платформы «Карта антибиотикорезистентности AMR map» [67], демонстрируют эти различия (Табл. 13, табл. 14) [68].

Таблица 13. Структура возбудителей нозокомиальных ИМП в России в 2013-2018 гг., n=1478 (данные «AMR map»), % [68]

Enterobacterales	66,9
<i>Escherichia coli</i>	29,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24,1
<i>Proteus mirabilis</i>	3,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,8
<i>Enterococcus spp.</i>	14,3
<i>Pseudomonas spp.</i>	10,9
<i>Acinetobacter spp.</i>	5,8
<i>Staphylococcus spp.</i>	1,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0,5

Таблица 14. Чувствительность изолятов, выделенных
у пациентов с нозокомиальными ИМП в России в 2013-2018 гг., %
(данные «AMR map») [68]

	<i>Enterobacterales</i> (n=989)			<i>Escherichia coli</i> (n=430)		
	Ч	У/Р	Р	Ч	У/Р	Р
Ампициллин	14,6	-	85,4	24,2	-	75,8
Амоксициллин/ клавулановая кислота	24,2	-	75,8	35,6	-	64,4
Цефотаксим	28,3	0,7	71,0	39,5	0,2	60,2
Цефтазидим	33,3	8,4	58,3	44,7	9,5	45,8
Цефтазидим/авибактам	96,2	-	3,8	98,8	-	1,2
Цефепим	32,1	5,9	62,1	43,5	8,6	47,9
Цефтаролин	26,9	-	73,1	37,9	-	62,1
Пиперациллин/ тазобактам	54,4	10,6	35,0	73,7	10,5	15,8
Тикарциллин/ клавуланат	20,8	2,3	76,9	24,2	3,0	72,8
Азтреонам	31,6	3,7	64,7	40,7	4,9	54,4
Амикацин	76,0	3,3	20,6	87,9	4,9	7,2
Гентамицин	52,9	1,7	45,4	66,5	1,9	31,6
Нетилмицин	41,3	6,4	52,3	58,1	5,2	36,8
Тобрамицин	39,7	2,7	57,5	56,3	2,8	40,9
Эртапенем	79,4	4,0	16,6	94,7	2,1	3,3
Имипенем	91,2	5,0	3,8	99,3	0,5	0,2
Дорипенем	88,5	3,2	8,3	99,0	-	1,0
Меропенем	90,9	3,6	5,5	98,8	0,7	0,5
Колистин	84,2	-	15,8	97,9	-	2,1
Ципрофлоксацин	31,5	2,3	66,2	36,7	3,3	60,0

11 и if..Прим/ ф П г ll Нм ,1 юл	39,7	1,4	58,9	48,8	0,5	50,7
ин'цикли11	79,8	8,1	12,1	98,4	0,7	0,9
1....."1мицин	97,2	-	2,8	97,2	-	2,8
in'p П 1 н' ИКОЛ	51,2	-	48,8	71,9	-	28,1

¹ I и-I mi ir/ibiut', P - резистентные изоляты.

| • MMiiio ре жстепные

I I.IIIII.IM различных исследований возбудителями катетер-ассоции-
i'ним 11M11, развивающихся у пациентов с установленным катетером
"рым проводилась катетеризация в течение 48 часов, в 40% случаев
..... I I рамотринательные микроорганизмы, реже - энтерококки, ста-
I - ■ Ии-ммм ри(ы).

1*> I |*и i о на т ермальный простатит

| I i.iiiiiui микробиологическую структуру первичного уретрита

■ его разделение с терапевтической точки зрения на гонокок-
■ туди гель *N. gonorrhoeae*) и негонококковый (другие возбудите-
..... I ¹ нигомг половым путем - *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*,
'но ili lhiini), Игоричный уретрит вызывают госпитальные уропатоген-
..... г г ini микроорганизмов, в связи с чем выбор антимикробных ле-
ти,и I редств при вторичном уретрите такой же, как при лечении
' I и.поil осложненной ИМП.

| пр| попадающим возбудителям бактериального простатита также от-
н " | НМ робактерии - преимущественно *E. coli*, *E. faecalis*, *P. mirabilis*,
..... возбудителя происходит только в 5-10% случаев и ча-
..... о пи по техникой проведения четырехстаканной пробы Meares &
•'tm. \ nt I и и ицйся оптимальным методом для диагностики хроническо-
..... |"i ппи.ого простатита, или схожей по диагностической чувстви-
..... .. MI anuxi гаканной пробы.

In пы1 пт гики урогенитальной инфекции *C. trachomatis* у мужчин
ч. i"i" ' г импфикации нуклеиновых кислот рекомендовано использо-
1 " • " г" мочи. Этиологическое значение гонококков, трихо-
|| I iрiііііon в развитии бактериального простатита остается мало-
и| ■ Min i ■ пммупокомпрометированных пациентов простатит может
..... ' in ж ' *albicans* и *M. tuberculosis*.

4. Принципы антибактериальной терапии при урогенитальной инфекции

Антибактериальная терапия является основным методом лечения неосложненной ИМП. Однако при выборе лечения крайне важно отличить асимптоматическую бактериурию (которую лечить не следует) от заболеваний, протекающих с клиническими симптомами, т.е. при наличии бактериурии и клинических симптомов заболевания (например, цистита или пиелонефрита). При осложненной ИМП, включая обструктивные уropатии, катетер-ассоциированную ИМП, на фоне мочекаменной болезни, аномалий развития и т. д. - антимикробное лечение эффективно только при условии устранения причины их развития (т. е. удаления камня, катетера, дренажей, искусственных инфицированных инородных тел, восстановления нормального оттока мочи из почек и мочевого пузыря).

Антибактериальная терапия, в отличие от других видов медикаментозного лечения, направлена на специфическое, подавляющее действие против основных возбудителей мочевой инфекции. Антибиотик - это киллер. Эффективность антимикробного лечения зависит не только от чувствительности к нему патогенов, но также и от концентрации препарата в очаге инфекции. При проведении антибактериальной терапии необходимо учитывать тяжесть основного и сопутствующих заболеваний, возможные нежелательные побочные действия и токсические эффекты антибиотиков.

Решающую роль для результатов лечения урогенитальной инфекции играет эмпирическая терапия, т. е. терапия до получения микробиологических данных у конкретного пациента. У пациентов с острой неосложненной ИМП эмпирическая антимикробная терапия должна начинаться неотложно, тогда как при острой осложненной ИМП она должна начинаться вместе с устранением обструкции мочевыводящих путей. Необходимо помнить, что раннее время назначения АБ (менее 4-х часов от начала манифестации заболевания) у пациентов с ИМП ассоциируется с укорочением стационарного лечения, уменьшением смертности пациентов при уросепсисе.

Выбор стартового эмпирического режима терапии должен основываться на данных местного микробиологического мониторинга с учетом спектра возбудителей мочевой инфекции и уровня их резистентности к

антибиотикам. При неосложненной ИМП выбор стартового антибиотика определяется данными региональных или национальных бактериологических исследований [69,70]. Как написано выше, по данным последнего российского исследования «ДАРМИС-2», 2018 г., [62] из пероральных препаратов наибольшей чувствительностью в отношении *E. Coli* при НИМП и ОИМП обладали фосфомицин (96,7% и 98,3%), нитрофурантонн (99,5% и 97%). Отмечается значительный рост резистентных штаммов *E. coli* к ципрофлоксацину – при неосложненных ИМП рост с 10,3% в 2011 г до 27,1% в 2018г соответственно, тогда как при осложненных ИМП – 21,2% и 46% соответственно. Исходя из этой высокой степени резистентности возбудителей, фторхинолоны в настоящее время не являются препаратами выбора для эмпирической антимикробной терапии. Более того, в связи с серьезными, инвалидизирующими, потенциально необратимыми нежелательными побочными действиями хинолонов/фторхинолонов комитет по оценке рисков лекарственных средств Фармаконадзора Европейского медицинского агентства (PRAC EMA www.ema.europa.eu/how-to-find-us) вынес решение от 11.03.2019 г о приостановлении разрешения на торговлю препаратов, содержащих циноксацин, флюмеквин, палидиксовую кислоту и пипемидиновую кислоту. Использование остальных фторхинолонов рекомендовано ограничить и советовать пациентам прекратить лечение фторхинолонами при первых признаках нежелательных побочных реакций (НПР), действующих на мышцы, сухожилия, суставы и нервную систему (тендиниты или разрывы сухожилий; артралгия или боль в ногах; отек или боли в суставах; нарушения походки; нейропатии, связанные с парестезиями; усталость; депрессия; проблемы с памятью, засыпанием, зрением, слухом; изменение вкуса и запаха). Повреждение и отек сухожилий может начаться через 2 дня после начала лечения фторхинолонами, но и через несколько месяцев после прекращения лечения.

Не рекомендовано назначать фторхинолоны при небактериальной инфекции, например, при небактериальном (хроническом) простатите; при рецидивирующем цистите. В целом, рекомендовано не применять фторхинолоны для лечения инфекционных заболеваний легкой или средней степени тяжести, пока другие рекомендуемые антибактериальные препараты не применяли. Фторхинолоны необходимо избегать у пациентов с серьезными побочными эффектами в анамнезе; а также с особым вниманием применять их у пожилых людей; у пациентов с хронической болезнью почек или пересаженными органами, так как эти пациенты имеют риск повреждения сухожилий. Комбинации фторхинолонов

и кортикостероидов также необходимо избегать! Ограничены показания при неосложненном цистите (только когда другие АМП/АБ не применимы, т.е. нет альтернативы):

- ◆ простой неосложненный острый цистит;
- ◆ острый цистит у женщин;
- ◆ рецидивирующий цистит у женщин
- ◆ острая неосложненная инфекция нижних мочевых путей.

Не показано применение (удалены показания):

- ◆ Септицемия
- ◆ Профилактика обострений у женщин с РИМП
- ◆ Профилактика частоты рецидивов РИМП
- ◆ Длительная АБ профилактика при РИМП
- ◆ Профилактика системной ИМП

Нет изменений по применению ФХ при: осложненной ИМП и осложненном пиелонефрите, бактериальном простатите, эпидидимоорхите. Пефлоксацин отменен при всех показаниях.

Не показано применение (удалены показания):

- ◆ Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после операций и вмешательств на органах урогенитальной системы
- ◆ Профилактика рецидива мочевого инфекции после ТУР или трансректальной биопсии простаты.

В то же время PRAC заключает, что для пациентов с серьезной инфекцией, чувствительной к ФХ они остаются важными препаратами выбора, несмотря на редкий риск длительно действующих, инвалидизирующих и потенциально необратимых НПР.

В связи с ростом в последние годы уровня антибактериальной устойчивости у микроорганизмов - возбудителей бактериальной инфекции впервые эксперты ВОЗ в 2017 г (www.who.org) разбили все антибиотики на три категории. В соответствии с принятой на Западе практикой каждой категории дано яркое символическое название, которое приводят прописными буквами. По-русски это выглядит так - доступ, наблюдение и резерв. Первая категория, которая называется ДОСТУП, включает антибиотики первой линии - именно их нужно использовать для лечения широко распространенных инфекций в первую очередь (см. таблицу 15). Если они будут неэффективны, то можно назначать другие препараты из этой же или второй категории.

Однако если не будут работать и препараты из группы наблюдения (это вторая категория), наступает роль лекарств из третьей категории – из резерва.

Таблица 15. Первая категория (www.who.org)

Антибиотики ДОСТУПА	Например
Бета-лактамы (Beta-lactam medicines)	
Амоксициллин (amoxicillin)	Цефотаксим (cefotaxime)*
Амоксициллин + клавулановая кислота (amoxicillin + clavulanic acid)	Цефтриаксон (ceftriaxone)*
Ампициллин (ampicillin)	Клоксациллин (cloxacillin)
Бензатина бензилпенициллин (benzathine benzylpenicillin)	Феноксиметилпенициллин (phenoxymethylpenicillin)
Бензилпенициллин (benzylpenicillin)	Пиперациллин + Тазобактам (piperacillin + tazobactam)*
Цефалексин (cefalexin)	Прокаин-бензилпенициллин (procaine benzyl penicillin)
Цефазолин (cefazolin)	Меропенем (meropenem)*
Цефиксим (cefixime)*	
Антибиотики других групп	
Амикацин (amikacin)	Гентамицин (gentamicin)
Азитромицин (azithromycin)	Метронидазол (metronidazole)
Хлорамфеникол (chloramphenicol)	Нитрофурантоин (nitrofurantoin)
Ципрофлоксацин (ciprofloxacin)*	Стрептомицин (spectinomycin) (EML only)
Кларитромицин (clarithromycin)*	Сульфаметоксазол + триметоприм (sulfamethoxazole + trimethoprim)
Клиндамицин (clindamycin)*	Ванкомицин, оральные формы (vancomycin, oral)*
Доксициклин (doxycycline)	Ванкомицин, для парентерального введения (vancomycin, parenteral)*

* Антибиотики, использование которых ограничено конкретными инфекционными заболеваниями или возбудителями.

Антибиотики из группы наблюдения (см. таблицу 16) можно применять в качестве препаратов первого выбора только для лечения ограниченного числа инфекций. Например, рекомендуется резко сократить применение ципрофлоксацина, широко используемого сейчас врачами для лечения цистита и инфекций верхних дыхательных путей, таких как бактериальный синусит или бронхит. Применение их при подобных болезнях расценивается как ошибка. Это нужно для того, чтобы не допустить дальнейшего развития устойчивости к ципрофлоксацину. Но на качестве лечения не скажется, так как есть очень неплохие антибиотики для этих инфекций из первой группы доступа.

Таблица 16. Вторая категория (www.who.org)

Антибиотики НАБЛЮДЕНИЯ	Например
Хинолоны и фторхинолоны	ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин
Цефалоспорины третьего поколения (с ингибитором бета-лактамазы или без него)	цефиксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим
Макролиды	азитромицин, кларитромицин, эритромицин
Гликопептидные антибиотики	тейкопланин, ванкомицин
Пенициллины с антипсевдомонадной активностью с ингибиторами бета-лактамаз	пиперациллин + тазобактам
Карбапенемы	меропенем, имипенем + циластатин
Пенемы	фаропенем

Препараты третьей группы резерва (см. таблицу 17) должны рассматриваться как «антибиотики последней надежды», и использовать их можно только в самых тяжёлых случаях, когда все остальные способы лечения исчерпаны. Особенно это важно для лечения опасных для жизни инфекций, которые вызывают бактерии с множественной лекарственной устойчивостью.

Таблица 17. Третья категория (www.who.org)

Антибиотики РЕЗЕРВА	Например
Азтреонам	
Цефалоспорины 4-го поколения	цефепим
Цефалоспорины 5-го поколения	цефтаролин
Полимиксины	полимиксин В, колистин
Фосфомицин (IV)	
Оксазолидиноны	линезолид
Тигециклин	
Даптомицин	

Из-за коллатерального экологического эффекта и селекции резистентны. микроорганизмов в настоящее время не рекомендуются в качестве иргаратов для эмпирической терапии: аминопенициллины, аминопенициллины + ингибиторы бета-лактамаз и фторхинолоны за исключением

■ игцифических ситуаций. Так, при лечении цистита беременных возможно применение пенициллинов, цефалоспоринов, фосфомицина, нитро-рантоина (но не в случаях дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы м'шш в III триместре беременности).

И каждой больнице необходим постоянный надзор за резистентностью и>• 1(»удителей. До назначения антибиотиков необходимо произвести забор i.iи-риала (мочи, крови, тканей) для бактериологического исследования и удалить (сменить) инфицированный катетер или дренаж (стент). В ка-| цой больнице должен быть формуляр (перечень) антимикробных препара-г ооц и необходим регулярный пересмотр (каждые 6 месяцев) локальных внутрибольничных данных. В местном больничном руководстве по ан-| и микробной политике должны быть прописаны рациональные режимы ни "бактериальной терапии и профилактики на основе Российского фор-

■ -. мира лекарственных средств, списка жизненно-необходимых и важней-т п ч лекарственных препаратов (ЖНВЛП), а также на основе федеральных л омических рекомендаций.

11 ри серьезных урологических инфекциях следует проводить дезска-ыционную стартовую эмпирическую терапию антибиотиками широкого и гра действия с последующей сменой (при получении результатов по- i-iioii мочи или крови) на препарат с более узким спектром действия, ак- I мипый против выделенного возбудителя.

Первоначальную оценку эффективности антибактериальной терапии следует проводить через 48-72 часа после ее начала на основе динамики тяжести состояния и интоксикации. Если в указанные сроки не отмечен положительный эффект, необходимо скорректировать режим антимикробной терапии (при условии удаления или дренирования очага инфекции).

При выборе эмпирического режима антибактериальной терапии необходим учет следующих факторов:

- ◆ условия возникновения инфекции: внебольничная или внутрибольничная;
- ◆ особые формы и локализация инфекции (катетер-ассоциированная инфекция, внутриклеточные бактериальные сообщества, биопленки, перипростатический барьер и т. д.), характеризующиеся особой устойчивостью к АБ и трудностью их проникновения;
- ◆ риск инфекции, вызванной мультиантибиотикорезистентными (МДР) возбудителями.

Необходимо помнить, что в настоящее время даже в случае амбулаторной ИМП следует учитывать риск полирезистентных возбудителей. Необходимо учитывать широкое распространение в медицинских учреждениях мультирезистентных *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* - продуцентов бета-лактамаз широкого и расширенного спектра действия (что сопровождается снижением эффективности всех бета-лактамов, а также тетрациклинов, аминогликозидов и фторхинолонов). По данным исследования («ДАРМИС», 2018 г.) [62] частота продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия составила 19,5% среди штаммов *E. coli*. В таких ситуациях эмпирический режим терапии подразумевает стартовое назначение антибиотиков, преодолевающих наиболее частые механизмы антибиотикорезистентности, т. е. используются подходы, как при лечении нозокомиальных инфекций.

К общим факторам риска полирезистентных возбудителей относятся:

- ◆ предшествующая антибактериальная терапия или профилактика (в течение 3-х месяцев);
- ◆ перевод из другого лечебного учреждения;
- ◆ госпитализация в предшествующие 3-6 мес.;
- ◆ пребывание в домах престарелых, инвалидов;
- ◆ хронический гемодиализ в течение предшествующих 30 дней.

При выборе стартового антибиотика при эмпирической терапии осложненной ИМП, связанной с предшествующим оказанием медицинской помощи, препаратами выбора являются антибиотики с высокой активностью в отношении БЛРС-продуцирующих представителей семейства *Enterobacterales*.

Для лучшего управления антимикробной терапией, в каждой больнице должны быть созданы формулярные комиссии (лекарственные). Эти комиссии должны быть мультидисциплинарными и включать, по крайней мере, специалиста по инфекционным заболеваниям, клинического фармаколога, микробиолога, госпитального фармацевта и врачей-клиницистов. Основными задачами формулярного комитета являются подготовка перечня лекарственных средств (формуляр); руководств, на основе доказательной медицины, в которых на основании локальных микробиологических данных по резистентности возбудителей предлагаются схемы терапии и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний. Необходим регулярный мониторинг резистентности, распознавание потенциальных проблем для аудита и обратной связи, и другие вмешательства, включая ограничение использования конкретных препаратов.

Контроль за резистентностью возбудителей мочевой инфекции имеет первостепенное значение для эффективности лечения. Имеется четкая связь между использованием антибиотиков и ростом резистентности возбудителей как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. Чем больше потребление антибиотиков, тем выше уровень резистентности возбудителей. Другим важным фактором, влияющим на уровень резистентности, является широкое распространение резистентных бактерий среди пациентов в амбулаторных учреждениях здравоохранения из-за плохого инфекционного контроля. Источником распространения внутрибольничных возбудителей в амбулаторной практике являются пациенты с мультирезистентными штаммами микроорганизмов после антибактериального стационарного лечения, число которых увеличивается во многих странах [71,72,73,74].

В больницах появились мульти- и панрезистентные грамотрицательные возбудители, такие как *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, карбапенем-резистентные *Klebsiella spp.* и *Escherichia coli*. Отмечается рост резистентности к 3-м и более классам антибиотиков для некоторых грамотрицательных бактерий [75,76,77,78,79,80].

Антибактериальная резистентность ведет к неудаче лечения, длительной госпитализации, увеличению затрат и смертям. Смертность выше у пациентов с бактериемией, леченной несоответствующими антибиотиками. Продуцирующие БЛРС *E. coli* и *Klebsiella spp.* могут вызвать помимо ИМП также и инфекции кровотока и высокую общую смертность; увеличение госпитализации и высокую стоимость.

Наиболее надежным режимом терапии инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями следует признать назначение карбапенемов на раннем этапе лечения. При отсутствии риска синегнойной инфекции целесообразно использовать эртапенема в дозе 1 г в сутки. К альтернативным режимам терапии с доказанной эффективностью следует отнести применение ингибиторзащищенных бета-лактамов.

В настоящее время зарегистрированы несколько антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз: цефотаксим+сульбактам; цефепим+сульбактам; цефтриаксон+сульбактам; цефтолозан+тазобактам и цефтазидим+авибактам.

Другим важным, но менее распространенным механизмом резистентности грамотрицательных бактерий является индуцибельная гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз класса C, гидролизующих защищенные пенициллины и цефалоспорины I—III поколения. Данный механизм резистентности характерен для *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*. В отношении этих микроорганизмов сохраняют надежную активность цефепим и карбапенемы. На практике ситуация осложняется тем, что в настоящее время многие энтеробактерии продуцируют одновременно разные бета-лактамазы (например, БЛРС и +АтрС) что снижает эффективность лечения и затрудняет прогноз клинической эффективности антимикробной терапии.

Большие сложности возникают при проведении антибактериальной терапии мочевой инфекции, вызванной неферментирующими микроорганизмами *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* Эти микроорганизмы характеризуются множественными механизмами резистентности к антимикробным препаратам и быстрым развитием устойчивости в процессе лечения. Однако необходимо помнить, что на фоне камней, катетеров и дренажей, даже при инфекции синегнойной этиологии не всегда требуется антимикробное лечение, если нет признаков выраженного инфекционно-воспалительного заболевания. В качестве потенциально эффективных препаратов для лечения псевдомонадной инфекции также нужно рассматривать карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем), фторхинолоны и аминогликозиды и их комбинации. В настоящее время зарегистрирован новый американский комбинированный препарат, цефтолозан/тазобактам. Препарат обладает высокой активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов, включая полирезистентную синегнойную палочку. Комбинация цефтолозан/тазобактам является потенциально наиболее эффективной в отношении молирезистентных внутрибольничных патогенов, прежде всего, синег-

Ч■ ■ 11 и. включал и новые клоны «высокого риска». Препарат
..... при и и при осложненной инфекции мочевых путей, вклю-
• и пп фри I

in "и pntiii.ui терапия отличается от других форм фармакотера-
.... mi pniin.ui терапия базируется не только на характеристиках
..... .. о|•• та, по также и на характеристиках микроорганиз-
..... ниич инфекцию, и колонизирующей флоры. Так как рас-

II) " [ии ши ре ни тептмости тесно связано с увеличением селектив-
..... mi риПиого давления, основная стратегия заключается в за-
..... и" р.и проостранения. Ненужное применение антибиотиков,

• ■ I in рациональное их использование включает неадекватное
..... ши и для тельное применение, которые равно важны для се-
..... |"Н"11Пых штаммов. Благоразумная политика сохраняет при-
I •• • "I ill I llllllll тики.

и и риальная политика включает оптимизацию показаний, вы-
■ II пни , пу ть введения и длительность антимикробной терапии,
..... in тронать клиническое излечение или предотвратить раз-
..... ' iiiiini I и н > процесса, в тоже время, ограничивая побочные дей-
..... и in • и mu.Illlll антибиотиков.

' ап гибиотиков

¹ г I I пых характеристик антибиотика, которая определяет его
mill и мости от времени введения препарата, является опре-
IH >' и ими» ти киллинга бактерий от концентрации препарата или
..... . позиции [81]. Кривая «концентрация-время» препарата
..... in на иными характеристиками: пик концентрации (C_{max}) и
и mil рппой «концентрация-время» (AUC), которые соотносят с
..... и му иОирующей концентрацией препарата (MIC).

|ц <• -11•' делении оптимального дозирования антимикробных препа-
н му I инфекцией описаны 3 модели активности антибиоти-
ков |)\

I I , \ i m h nii шанитости характеризуется «концентрация-зависи-
"in" I .1 е. киллинг возбудителей зависит от концентрации пре-
||| |"цы • ' 'по определяют по соотношению C_{max}/MIC и/или AUC/
ИИ П| и модели активности необходимо назначать большие дозы
НЦиНгчin (один раз в день) — аминогликозидов и фторхинолонов.
Фармю кие особенности режима дозирования аминогликози-
||ои 1ЦИ01 | "и день» лучше режима «многократных дневных доз» в том,
..... ни высокий уровень пика концентрации препарата, избе-

гая и то же время, токсических уровней. Тем не менее, при такой модели активности («концентрация-зависимый») имеется уровень, выше которого увеличение концентрации антибиотика относительно МПК не улучшает бактериальный киллинг. Для аминогликозидов этот уровень отношения С/МПК равен 10-12 [82].

Однодневный режим дозирования 7 мг/кг гентамицина, 15 мг/кг амикацина дает необходимое соотношение $C_{max}/МПК > 10$ у критических пациентов [83].

Для фторхинолонов, соотношение $C_{max}/МПК$, которое ассоциируется с эффективностью, должно быть > 10 , в то время как другие полагают, что отношение AUC/MIC является лучшим индексом, который должен быть $> 30-40$ для грамположительных и 100-125 — для грамотрицательных бактерий [84].

Вторая модель активности характеризуется «*время-зависимым*» киллингом. Эффективность лечения не связана с высокой концентрацией антибиотика, а достигается через удлинение длительности его введения. Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины) характеризуются «*время-зависимым*» киллингом. Для этих препаратов время, в течение которого уровень антибиотика в крови выше МПК, коррелирует с эффективностью лечения. Было показано, что концентрации, приблизительно в 4 раза превышающие МПК, вызывают максимальный эффект, и что более высокие концентрации не улучшают бактерицидную активность [85]. У иммунокомпрометированных пациентов и при труднодостижимых инфицированных местах (простата, абсцессы) необходимо, чтобы время, в течение которого сывороточная концентрация препарата превышала МПК, было длинным, от 40-70% интервала времени между дозами [86]. Так как показатель $T > МПК$ является наиболее важным фармакокинетическим/фармакодинамическим (ФК/ФД) индексом, коррелирующим с эффективностью бета-лактамных антибиотиков, необходима длительная инфузия этих препаратов [87].

Третья модель активности характеризуется «*время-зависимым*» киллингом и пролонгированным постоянным эффектом. Хотя высокие концентрации не ассоциируются с более эффективным киллингом, высокие концентрации антибиотика дают длительную супрессию роста микроорганизмов. Отношение площадь под фармакокинетической кривой к минимально-подавляющей концентрации (ПФК/МПК) - этот индекс наиболее тесно соотносится с эффективностью препарата. Эта модель активности характерна для азитромицина, тетрациклинов, клиндамицина и глицилциклина (тигекцилин) [88].

Путь введения препарата

Парентеральный путь введения должен применяться при эмпирической терапии только у тяжелых пациентов, у пациентов с желудочно-кишечными дисфункциями и при применении препаратов с низкой пероральной биоактивностью. В дальнейшем при клинической эффективности терапии (при достижении стабильного состояния) и при восстановлении функции ЖКТ можно продолжить лечение пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (фторхинолоны), так называемой «ступенчатой терапией».

Эффективность некоторых антибактериальных препаратов (например, бета-лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше МПК возбудителя, что требует частого их введения. Перспективным подходом является назначение бета-лактамов методом пролонгированной (от 1 до 4-х часов) или постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и клинические преимущества перед интермиттирующим введением.

Эффективность других антибактериальных препаратов (например, фторхинолонов, аминогликозидов) зависит от их концентрации в очаге инфекции, т. е. назначение этих препаратов в высоких дозах один раз в сутки приводит к повышению эффективности терапии. При однократном введении аминогликозидов повышается не только их эффективность, но и безопасность.

Токсичность

Для препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как аминогликозиды, подбор дозы при наличии почечной недостаточности является обязательным. Фармакокинетические параметры также важны в отношении токсичности. Токсичность антимикробных агентов варьирует значительно. Большинство антимикробных препаратов элиминироваться почками. Мониторинг сывороточной концентрации аминогликозидов широко используется в клинической практике [89]. Высокие пики аминогликозидов, например гентамицина, ассоциируются с оптимальной эффективностью, а низкие остаточные концентрации ассоциируются с минимальной токсичностью. Таким образом, аминогликозиды применяются один раз в сутки. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью лучше избегать аминогликозидов при длительной терапии. Доказательные исследования показали, что однократное дозирование редко вызывает нефротоксичность у пациентов с нормальной функцией почек [90].

Терапия и длительность лечения

В Кохрейновских обзорах имеется немного работ по длительности лечения острого пиелонефрита, инфекций нижних мочевых путей у детей, неосложненной ИМП у пожилых женщин, цистите и бактериурии у беременных женщин.

В систематическом обзоре и мета-анализе рандомизированных клинических исследований авторы сделали заключение, что семидневный курс лечения острого пиелонефрита эквивалентен более длительному лечению при оценке неудач клинической и микробиологической эффективности, включая больных с бактериемией. У пациентов с урогенитальными аномалиями требуется более длительное лечение, хотя доказательства слабые. [91].

Исследования в Нидерландах в 35 больницах и 7-ми отделениях неотложной помощи показали, что у женщин с фебрильной ИМП 7-ми дневный курс внутривенного лечения бета-лактамами антибиотиками был успешным, тогда как у мужчин 7-ми дневный курс лечения был менее эффективен, чем 14-дневный курс при коротком периоде наблюдения. В то время как при длительном наблюдении за пациентами 7-ми дневный курс лечения фебрильной ИМП у мужчин был не менее эффективен, чем 14 дневный. Авторы рекомендуют более длительное наблюдение - 3 месяца за этими пациентами, вместо 2-х недель [92]. Fox с соавт. показал равную эффективность семидневого лечения больных с острым пиелонефритом триметоприм/сульфаметоксазолом и 7-ми дневного курса лечения ципрофлоксацином.

В тоже время, согласно предыдущим руководствам IDSA (Infectious Diseases Society of America) общая длительность лечения бета-лактамами антибиотиками острого пиелонефрита — 10-14 дней считается адекватной. И в настоящее время недостаточно данных, чтобы модифицировать предыдущие рекомендации длительности терапии 10-14 дней при применении бета-лактамов антибиотиков [94].

Для женщин с острым неосложненным пиелонефритом достаточен 7-10 дневный курс лечения [94]. При применении высоких доз фторхинолонов, в частности левофлоксацина 750 мг/сут возможен 5-ти дневный курс лечения острого неосложненного пиелонефрита [1,2].

Короткий курс терапии (3-7 дней) должен быть достаточен для лечения неосложненной ИМП у пожилых женщин.

Мета-анализ из 10 рандомизированных контролируемых исследований показал, что 2-4 дневный курс пероральных антибиотиков также эффективен, как и 7-14 дневный курс в эрадикации инфекции нижних

мочевых путей у детей. У беременных женщин двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по длительности лечения бактериурии показали, что однодневный режим нитрофурантоина является значительно менее эффективным, чем 7-ми дневный режим [95]. Оптимальная длительность для ИМП определяется отсутствием возврата инфекции после произвольной смены числа дней лечения, например, 7, 10 или 14 дней. Часто неизвестно, какая требуется минимальная длительность лечения [96].

5. Антимикробная терапия при отдельных формах урогенитальной инфекции

Необходимо отметить, что все исследования, выполненные по требованиям доказательной медицины были сделаны на оригинальных препаратах. На генерических препаратах, как правило, никаких доказательных исследований не проводится.

Острый неосложненный бактериальный цистит

Терапия выбора:

- ◆ Фосфомицина трометамол внутрь 3 г однократно или
 - ◆ Фуразидин внутрь 100 мг 3 р/сут – 5 дней или
 - ◆ Нитрофурантоин внутрь 100 мг 3 р/сут – 7 дней
- #### Альтернативная терапия

- ◆ Цефиксим внутрь 400 мг 1 р/сут, 5 дней
- ◆ Нифуратель внутрь по 200-400 мг х 3 раза - 7 дней

Препаратами выбора при эмпирической терапии, т.е. без данных бактериологического анализа мочи от конкретной больной или не дожидаясь результатов этого анализа, являются антимикробные препараты, к которым по данным современных исследований выявлена минимальная резистентность и минимальная предрасположенность к коллатеральному эффекту (экологические побочные эффекты).

Альтернативными препаратами являются те препараты, которые назначают при невозможности использовать препараты выбора. Мы рекомендуем применять для лечения острого неосложненного цистита препараты, применяющиеся для лечения только этого заболевания. Фосфомицина трометамол применяется только для лечения уроинфекций, при приеме 3 г препарата однократно в моче создаются его высокие концентрации, превышающие минимально ингибирующие концентрации для возбудителей НИМП в тысячи раз. Последнее международное исследование NODARS 2017, показало, что уровень резистентных штаммов уropatогенов в 5 странах Европы и России к нитрофурантоину был 1,2%, к фосфомицину – 1,3% и цециллина-

му – 1,2%. Высокий уровень резистентных штаммов к ампициллину – 39,6%, триметоприму – 23,8%, триметоприм/сульфаметоксазолу – 22,4% и амоксициллин/кланулановой кислоте – 16,7% и ципрофлоксацину – 15,1% значительно варьирует в разных странах. Уровень БЛРС-продуцентов был 8,7% [97].

Частота устойчивости к фторхинолонам в России по данным последнего исследования («ДАРМИС-2», 2018 г.) превышает для *Enterobacteriaceae* 27,1%, *E.coli* – 26% , поэтому они не рекомендуются как препараты первого выбора. Старые нефторированные хинолоны: нипемидовая, оксалиновая, налидиксовая кислоты не рекомендованы к применению не только из-за низкой микробиологической активности, но и потому, что они индуцируют резистентность к фторхинолонам [98]. Учитывая, что уровень резистентности кишечной палочки к ампициллину, амоксициллину, триметоприм/сульфаметоксазолу в России выше 30-50% – эти препараты не рекомендованы для эмпирической терапии острой неосложненной ИМП. Аминопенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, такие как ампициллин/сульбактам или амоксициллин/клавулановая кислота в целом не так эффективны, как короткие курсы терапии, и не рекомендуются для эмпирической терапии. Фторхинолоны из-за экологического коллатерального эффекта (селекция мультирезистентных возбудителей) рекомендуется назначать не рутинно, а в отдельных случаях.

Более того, рекомендуется резервировать фторхинолоны, как препараты с хорошим проникновением в ткани и органы, для лечения более серьезных инфекций паренхиматозных органов – пиелонефрит, простатит, орхит [1].

Применение коротких курсов антибактериального лечения, особенно монодозовая терапия фосфомицином трометамолом (Монура) – 3 г является достаточной и имеет преимущества перед более длительным лечением, т. к. снижается риск неблагоприятных действий препаратов, отрицательное влияние на микрофлору кишечника, и влагалища и развитие дисбиозов. Фармакокинетические исследования показали, что после приема 3г фосфомицина трометамола в моче создаются огромные концентрации активного вещества, превышающие не только минимально-ингибирующую концентрацию (MIC_{90}), но МРС, т.е. концентрацию, предотвращающую мутацию микроорганизмов – условие , необходимое для того, чтобы во время терапии не происходило мутации и селекции резистентных штаммов возбудителей мочевого инфекции [99].

При лечении острого цистита, также как мочевой инфекции вообще, большое значение имеет «самопромывание» организма, «вымывание» микроорганизмов с мочой, в связи с чем рекомендуется прием большого количества жидкости, чтобы выделилось свыше 2 литров мочи.

У женщин, если симптомы цистита не разрешились к концу курса терапии или вернулись через 2 недели (рецидивирующий цистит), рекомендуется провести бактериологический анализ мочи на флору и с определением чувствительности к антибиотикам.

Острый неосложненный пиелонефрит нетяжелого течения

В случае если нет факторов, способных значительно нарушить всасывание препаратов из ЖКТ, антимикробные препараты должны назначаться перорально (фторхинолоны и цефалоспорины).

Терапия выбора:

- ◆ *Левифлоксацин внутрь 750 мг 1 р/сут, 5 дней*
или
- ◆ *Ципрофлоксацин внутрь 500-750 мг 2 р/сут, 7 дней*
- ◆ *Цефтриаксон 1-2 г в/в х 1р/д*
или
- ◆ *Цеффиксим внутрь 400 мг 1 р/сут, 10 дней*

Острый неосложненный пиелонефрит тяжелого течения

Показана госпитализация для обследования, выявления осложняющих факторов, дренирования мочевых путей и возможного оперативного лечения.

Стартовая терапия начинается парентерально, при улучшении состояния возможен перевод на пероральную терапию тем же антибиотиком (или препаратом из той же группы), чтобы общая длительность лечения была 7-14 дней.

Карбапенемные антибиотики рекомендуется назначать только после получения бактериологических результатов и выявления мультирезистентных возбудителей мочевой инфекции.

Стартовая парентеральная терапия

Препараты 1 выбора:

- ◆ *Левифлоксацин в/в 750 мг 1 р/сут или 500 мг х 2 р/сут*
- ◆ *Ципрофлоксацин в/в 400 мг 2 р/сут*
- ◆ *Цефтриаксон в/в, в/м 1-2 г /сут до 7 дней*

- ★ Цефотаксим+сульбактам в/в, в/м 1 г 2 р/сут
- ★ Эртапенем в/в 1гх1р

Острый неосложненный пиелонефрит тяжелого лечения, требующий госпитализации (риск БЛРС), длительность не менее 10-14 дней

- ★ Цефепим 1-2 г 2р/с
- ★ Цефепим+сульбактам в/в, в/м 1-2 г 2 р/сут
- ★ Пиперациллин/тазобактам в/в 4,5 г 3 р/сут
- ★ Цефтолозан/тазобактам 1,5г х 3 р/сут
- ★ Цефтазидим/авибактам 2,5г х 3 р/сут
- ★ ± Гентамицин 5мг/кг х1 р/сут - 5 д
- ★ ± Амикацин 15 мг/кг х 1 р/сут - 5 д

Острый осложненный пиелонефрит тяжелого лечения, требующий госпитализации (риск МДР, БЛРС, отсутствие эффекта от проводимой терапии), длительность не менее 10-14 дней

- ★ Имипенем/циластатин в/в 0,5-1г 3 р/сут
- ★ Меропенем в/в 1 г 3-р/сут
- ★ Комбинированная терапия

Длительность терапии: при известной чувствительности и если БЛРС<10% продолжительность лечения составляет 7-10 суток, при больших дозах фторхинолонов – 5 суток, при наличии осложняющих факторов – до 14 суток.

Стартовая терапия карбапенемами (табл. 18) *рекомендуется* при наличии факторов риска множественной лекарственной устойчивости у возбудителя: недавно проводимая антибактериальная терапия; недавняя госпитализация; медицинский уход на дому, пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет).

Таблица 18. Стратификация риска множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) при выборе карбапенемов в качестве стартового препарата

Нет факторов риска МЛУ Ограниченное использование карбапенемов	Фактор риска ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МЛУ возбудителей Использование карбапенемов группы 1 (Эртапенем)	Фактор риска СИНЕГНОЙНОЙ инфекции Использование карбапенемов группы 2 (Имипенем/циластатин)
◆ Нет контакта с ЛПУ ◆ Нет АБТ ◆ Молодой пациент, мало сопутствующих заболеваний	◆ Контакты с ЛПУ (уход на дому, недавняя госпитализация) без проведения инвазивных процедур ◆ Недавно проводимая АБТ ◆ Пожилой возраст или много сопутствующих заболеваний - сахарный диабет	◆ Длительная госпитализация или инвазивные процедуры ◆ Резистентные возбудители ◆ Характеристики пациента

Риск стратификации основан на 3-х факторах:

1. Имелся ли ранее контакт пациента с лечебным учреждением.
2. Предварительное использование антибиотиков.
3. Характеристики пациента.

Также необходимо учитывать риск антибиотикорезистентных штаммов возбудителей (табл. 19, 20).

Стратификация госпитализированных пациентов по риску антибиотикорезистентности [100]

Тип I

Внебольничные инфекции без риска полирезистентных возбудителей (ПРВ)

Тип II

Внебольничные инфекции с риском ПРВ (БЛРС)

Тип III

IIIa вне отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), без предшествующей антибактериальной терапии (АБ) - без риска БЛРС

IIIb Госпитальные инфекции при длительной госпитализации или в ОРИТ, предшествующие АБ - риск БЛРС + MRSA, карбапенем-резистентность (Carb-R), неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ).

Тип IV

Госпитальные инфекции (ГИ) с риском инвазивного кандидоза.

Таблица 19. Выбор антибиотика, в зависимости от риска антибиотикорезистентности [100]

Тип I и II – Внебольничные инфекции	
Тип I Внебольничные инфекции без риска полирезистентных возбудителей (БЛРС)	Тип II Внебольничные инфекции с риском полирезистентных возбудителей (БЛРС)
ИМП: Фторхинолоны Цефтриаксон Цефотаксим Гентамицин	ИМП: Карбапенем 1 группы-эртапенем Цефотаксим/сульбактам

Таблица 20. Выбор антибиотика в зависимости от риска антибиотикорезистентности и типа пациента [100]

Выбор АБ по типу пациентов	
Тип IIIa ГИ ранние, вне ОРИТ без предшествующей АБТ – риск БЛРС	Тип IIIb: ГИ поздние, в ОРИТ, предшествующая АБТ – риск БЛРС, MRSA, НФГОб, carb-R
Эртапенем Цефотаксим/сульбактам Цефексим/сульбактам	Карбапенем 2 группы Цефепим/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Тигециклин+ пилимиксин В Цефтолозан/тазобактам Цефтазидим/авибактам (все ± тигециклин/колистин/линезолид

Рецидивирующая (неосложненная) инфекция нижних мочевых путей

По ведению пациентов с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей консенсус не найден. Наличие 2 обострений цистита за 6 месяцев и/или 3 обострения в год расценивается как рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей. Лечение РНИМП трудное, требующее исключения многих факторов, поддерживающих заболевание, как урологические, так и сопутствующих. В последнее время все больше доказательств о генетической предрасположенности, нарушений со стороны врожденного

мукозального иммунитета, способностью уропатогенной кишечной палочки обходить механизмы иммунного ответа слизистых оболочек [2,101].

Несмотря на то, что в течение нескольких предыдущих лет разные руководства рекомендовали длительные курсы антибактериальной профилактики рецидивов ИМП, которая для ко-тримоксазола составляла от 2 до 5 лет, для других ЛС — до 6-12 месяцев [1], в настоящее время выявлен коллатеральный экологический эффект длительного, нерационального применения антибиотиков, особенно бета-лактамов (аминопенициллинов, цефалоспоринов) и фторхинолонов, заключающийся в селекции полирезистентных микроорганизмов, причем устойчивых не только к тем антибиотикам, в спектр действия которых они входят, но даже к антибиотикам, в спектр действия которых они не входят. [2].

Более того, длительный прием антимикробных ЛС в субингибирующих дозах приводит как к селекции резистентных штаммов микроорганизмов, способствует биопленкообразованию, развитию аллергических реакций, а после прекращения такого поддерживающего лечения примерно у 60% женщин в течение 3-4 месяцев отмечается рецидив инфекции.

Альтернативой является лечение обострений ИМП полными курсовыми дозами антимикробных препаратов:

Фосфомицина трометамол 3 г одна доза, через каждые 10 дней в течение 3-х месяцев или

- ◆ Фуразидин по 100 мг 3 раза 7 дней, или
- ◆ Нитрофурантоин 50-100 мг 3-4 р/с - 7 д
- ◆ Нифурател 400 мг до или сразу после коитуса (посткоитальный цистит)

В зависимости от результатов бактериологического исследования:

- ◆ Цефиксим 400мгх 1 р - 5 дней
- Беременным женщинам рекомендуется:
- ◆ фосфомицина трометамол 3 г одна доза или цефиксим 400 мг х 1 р - 5 дней или цефалексин 250мгх2р/с [102,103,104].

Среди групп антибиотиков или классов АБ, обычно пригодных для лечения цистита, фторхинолоны и цефалоспорины ассоциируются с высоким риском микробиологического коллатерального эффекта за счет селекции мультирезистентных патогенов или повышенного риска *Clostridium difficile* ассоциированного колита. Более того, для запрета и ограничений фторхинолонов имеет значение высокий риск развития серьезных нежелательных побочных действий фторхинолонов, включая кардиотоксичность, влияние на суставы и сухожилия, фототоксичность, нейротоксичность,

развитие отслойки сетчатки, аневризмы аорты и т.д. Так как фторхинолоны и цефалоспорины играют важную роль в лечении осложненных инфекций, клинические последствия повышенной резистентности из-за их использования при неосложненной инфекции были оценены как более сильные, чем другие антибиотики, рекомендованные для лечения острого неосложненного цистита (ОНЦ) [105].

Таким образом, фторхинолоны **не должны** больше применяться в лечении ОНЦ, за исключением случаев, когда нет альтернативы, цефалоспорины – только как альтернативные препараты, когда невозможно применить антимикробные препараты 1 выбора. Ко-тримоксазол также не рекомендован из-за высокого уровня резистентности и побочных действий. Учитывая, что уровень резистентности кишечной палочки к ампициллину, амоксициллину, триметоприм/сульфаметоксазолу в России выше 20% – эти препараты не рекомендованы для эмпирической терапии острой неосложненной ИМП. Аминопенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, такие как ампициллин/сульбактам или амоксициллин/клавулановая кислота в целом не так эффективны, как короткие курсы терапии и не рекомендуются для эмпирической терапии. При часто рецидивирующем цистите необходимо проведение детального урологического обследования [97,105,106].

При часто рецидивирующем цистите, неосложненном пиелонефрите необходимо проведение урологического обследования.

При рецидивах цистита, четко связанных с половым актом, рекомендуется посткоитальная антибиотикопрофилактика, при неэффективности прочих, не-антибактериальных методов: например, нифурател 200 мг [107,108,109].

Любые урологические факторы риска должны быть распознаны и пролечены (нарушения уродинамики мочевых путей, недержание мочи, атрофический вагинит, цистоцеле).

Трудность лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей требует поиска альтернативных методов профилактики, которые рекомендуют использовать в первую очередь и только при их неэффективности рекомендовано антибактериальное лечение [2]

Альтернативные методы лечения РИМП

Пациентов с рецидивирующим циститом рекомендуется информировать о факторах риска рецидивов: избегать солёной, острой, раздражающей пищи; необходимости питья большого количества жидкости, достаточного для поддержания диуреза 2000–2500 мл; мочеиспускание и интимная гигиена после полового акта; избегать переохлаждения и т.д.) [110].

Альтернативными видами терапии могут быть: иммуноактивная профилактика препаратом Уро-Ваксом — лиофилизат бактериального лизата 18 штаммов кишечной палочки. Препарат активирует врожденный иммунный ответ слизистых оболочек и специфический иммунный ответ организма.

По данным клинических исследований, проведенных по принципам доказательной медицины, отмечалось уменьшение числа рецидивов цистита от 35% до 65% при применении препарата Уро-Ваксом, по сравнению с плацебо. По данным мета-анализа доказано уменьшение частоты рецидивов цистита, потребления антибиотиков и случаев лейкоцитурии, бактериурии и дизурии [111,112].

Препарат может применяться для лечения и профилактики рецидивов ИНМП, независимо от вида возбудителя. В остром периоде заболевания препарат назначают по одной капсуле ежедневно натощак в течение 10 дней, как дополнительное лечение к антимикробной терапии, до исчезновения симптомов. Для профилактики рецидивов ИНМП Уро-Ваксом назначают по 1 капсуле утром натощак в течение 3-х месяцев. С осторожностью может применяться при беременности и лактации.

Из фитопрепаратов эффективно применение препарата Канефрон Н. Это комбинированный препарат растительного происхождения, в состав которого входят трава золототысячника, корень любистока и листья розмарина. Препарат обладает мочегонным, противовоспалительным, спазмолитическим, антимикробным, сосудорасширяющим и нефропротекторным действиями.. Препарат назначают взрослым перорально по 50 капель или по 2 драже 3 р/сут. После купирования острой фазы заболевания следует продолжить лечение еще 2-4 недели. Для профилактики рецидивов рекомендуется применение препарата до 3-х месяцев непрерывно. [113,114].

Профилактика рецидивов пробиотиками основана на микробном антагонизме. Вагинальные аппликации препаратов лактобактерий 1-2 раза в неделю уменьшают рецидивы НИМП. Однако, имеются доказательные исследования по эффективности вагинального применения пробиотиков, содержащих только *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* RC-14. Препараты содержащие *L. crispatus* при вагинальных аппликациях также способствуют уменьшению рецидивов цистита [2].

Эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата могут использоваться для восстановления разрушенного гликозаминогликанового слоя слизистой оболочки мочевого пузыря у пациентов не только с интерстициальным циститом, лучевым циститом, гипер-

активным мочевым пузырем, но и для профилактики рецидивов бактериального цистита [115,116,117].

У женщин в постменопаузе вагинальное (но не пероральное) применение эстрогенов (эстриол, крем, свечи), способствует профилактике рецидивов бактериального цистита, дизурии (см. ниже раздел НИМП у женщин в перименопаузе) [118].

Альтернативным методом лечения является также бактериофаготерапия рецидивирующей ИМП.

Бактериофаготерапия мочевой инфекции

Лечебно-профилактические бактериофаги представляют собой комплексы поликлональных высоковирулентных бактериальных вирусов, вызывающих гибель гомологичных видов бактерий. Препараты бактериофагов представляют собой стерильные очищенные фильтраты фаголизатов соответствующих видов бактерий. Они освобождены от продуктов жизнедеятельности бактерий, эндо- и экзотоксинов, продуктов фаголизиса бактериальных клеток. Не содержат умеренных фагов, которые образуют устойчивые лизогены и не приводят к лизису бактерий, а наоборот, лизогенная конверсия обеспечивает как вертикальный, так и горизонтальный перенос генов (вирулентности) [119].

Действие вирулентного бактериофага происходит поэтапно: адсорбция на поверхности гомологичной микробной клетки, проникновение внутрь клетки и последующее внутриклеточное размножение с использованием её структурных компонентов, разрушение клетки и выход зрелых фаговых частиц, способных к заражению новых бактериальных клеток.

Благодаря строгой специфичности действия, бактериофаги, в отличие от антибиотиков, не угнетают нормальную микрофлору, не подавляют иммунную защиту, а также практически не вызывают аллергии. На литическую активность бактериофагов не влияет наличие резистентности бактерий к антибиотикам. Основное преимущество бактериофагов перед антибиотиками заключается в высокой специфичности их действия: бактериальный вирус обладает тропностью только к «своему» определенному виду бактерий, не затрагивая при этом представителей нормальной микрофлоры и не угнетая физиологический микробиоценоз. Другим важным отличием служит бактерицидное действие бактериофагов, что обеспечивает быстрый лечебный эффект. Препараты бактериофагов высоко перспективны в качестве альтернативных или вспомогательных средств химиотерапевтическим антибактериальным препаратам в профилактике и лечении инфекционных урологических заболеваний.

Бактериофаги выпускают в виде монопрепаратов, содержащих вирулентные фаги бактерий одного рода или вида. В урологической практике применяются следующие препараты бактериофагов: стафилококковый; стрептококковый; протейный; синегнойный; клебсиеллѐзный, коли-бациллярный бактериофаг и комбинированные, состоящие из нескольких монопрепаратов: пиобактериофаг поливалентный (состав: бактериофаги стафилококковый, стрептококковый, протейный, синегнойный, клебсиеллѐзный, колибациллярный) и пиобактериофаг комплексный, включающий помимо перечисленных шести фагов, бактериофаг *Klebsiella oxytoca*.

При пероральном приеме бактериофаг, поступая в кровь, быстро достигает пораженные органы - почки и мочевыводящие пути, лизирует бактерии, и размножаясь, выводится с мочой. При наличии бактериальной инфекции соответствующие бактериофаги активно размножаются и могут находиться в организме до 6-7 суток. У здоровых людей бактериофаги выводятся в течение 24 часов [120,121,122].

При лечении колибациллярной, протейной и стафилококковой мочевой инфекции клинико-бактериологический эффект достигается в 86-93% [123]. В отличие от антибиотиков возможен подбор (адаптация) коммерческих препаратов бактериофагов к внутрибольничным штаммам микроорганизмов конкретного стационара (а в перспективе - и от конкретного пациента). Возможно улучшение литической активности препаратов бактериофагов за счет включения рас бактериофагов против «местных» штаммов бактерий путем пассирования фагов через свежeweделенные культуры микроорганизмов из конкретных больниц, что позволяет повысить титр бактериофагии, стабилизировать стойкость лизиса и расширить диапазон его действия. Лечение пациентов с рецидивирующей инфекцией мочевых путей назначается **строго** после определения чувствительности возбудителя к препарату бактериофага: по 30-40 мл х 3 раза в день 10-14 дней.

Неосложненная инфекция мочевых путей у беременных

При лечении острого пиелонефрита беременных при наличии расширения верхних мочевых путей рекомендуется установка мочеточникового самоудерживающегося катетера (стент). **При технической невозможности стентирования - чрескожная пункционная нефростомия.** Достаточны 7-ми дневные курсы антимикробной терапии.

Для лечения **острого цистита у беременных** ЛС выбора являются фосфомицина трометамол и 7-ми дневные курсы бета-лактамами антибиотиками, **начиная со II триместра беременности.**

- ♦ Фосфомицина трометамол внутрь 3 г однократно или
- ♦ Цефиксим внутрь 400 мг 1 р/сут 7 дней, или
- Или при выявленной чувствительности:**
- ♦ Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 р/сут 7 дней

Бессимптомная бактериурия во время беременности может осложниться преждевременными родами (ранее 37-й недели), значительным увеличением числа новорожденных с низкой массой тела (< 2500 г), а также неонатальной смертностью. В связи с этим при выявлении бессимптомной бактериурии у беременных показана антибактериальная терапия, которая существенно снижает риск развития указанных осложнений [3].

Терапия выбора:

- ♦ Фосфомицина трометамол внутрь 3 г однократно или **через каждые 10 дней в течение 3-х месяцев или**
- ♦ Цефиксим внутрь 400 мг 1 р/сут 7 дней, или **при выявленной чувствительности:**
- ♦ Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 р/сут 7 дней

Острый пиелонефрит беременных чаще встречается во втором и третьем триместрах беременности. При стабильном состоянии возможно проведение пероральной терапии. При начале стартовой терапии с парентерального введения антибиотика после стабилизации состояния возможен переход на пероральный прием того же препарата (или другого препарата из этой же группы).

Общая рекомендуемая длительность терапии – 7-10 дней.

Терапия выбора*:

При легком течении пиелонефрита возможен пероральный прием антибиотиков:

- ♦ Цефиксим внутрь 400 мг 1 р/сут,
- ♦ или Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3-4 р/сут
- ♦ или Цефтриаксон в/в или в/м 1 г 1 р/сут
- ♦ или Азтреонам 2г в/в 3 р/сут

Альтернативная терапия (при выявлении мультирезистентных штаммов уропатогенов):

- ♦ Эртапенем в/в, в/м 1 г 1р/сут 10-14сут,
 - ♦ или Меропенем в/в 1 г 3р/сут 10 сут
 - ♦ или Пиперациллин/тазобактам в/в 4,5 г 4 р/сут 10 сут
- Только при известной чувствительности возбудителя:
- ♦ Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, или внутрь 625 мг 3 р/сут
- * при тяжелом течении и угрозе развития уросепсиса предпочтительнее терапия карбапенемами.

Неосложненная инфекция мочевых путей у женщин в перименопаузе (> 45-50 лет)

В случае острой ИМП у женщин в перименопаузе проводится анти-микробная терапия, аналогичная таковой при острой ИМП у женщин в пременопаузе (см. выше).

Так как воспалительный процесс у женщин в пери- и постменопаузе развивается на фоне атрофических изменений уротелия, обусловленных дефицитом эстрогенов в организме, антибактериальную терапию необходимо сочетать с местным (интравагинальным) применением эстрогено-содержащих ЛС. Эстрогены, стимулируя физиологическую регенерацию слизистой влагалища и мочевого пузыря, рост лактобактерий во влагалище и снижая вагинальный pH, помогают предотвратить рецидив НИМП:

Эстриол интравагинально 1 свеча (1 доза крема) 1 р/сут, до исчезновения симптомов, затем 1 свеча (1 доза крема) через день 2-3 нед., затем 1 свеча (1 доза крема) 2р/нед. 2-3 нед., затем 1 свеча (1 доза крема) 1 р/нед. пожизненно [124,125]

В случае частой рецидивирующей НИМП необходимо проведение урологического и гинекологического обследований для исключения опухоли, обструкции или генитальной инфекции.

Инфекция мочевых путей у молодых мужчин

Считается, что ИМП у мужчин является осложненной, т. к. почти все случаи ИМП, которые встречаются у новорожденных, подростков и у пожилых мужчин, связаны с урологическими аномалиями, инфравезикальной обструкцией или инструментальными вмешательствами и дренированием мочевых путей, и, соответственно, возбудители - уропатогены.

ИМП у молодых, здоровых мужчин в возрасте 15-50 лет встречается очень редко. Симптомы НИМП те же, что и у женщин. У сексуально активных мужчин необходимо исключить уретрит трихомонадный, гонококковый, хламидийный или микоплазменный.

У подростков и взрослых мужчин с пиелонефритом и рецидивирующей ИМП необходимо проведение урологического дообследования.

Острый гонорейный уретрит [126]

лечение гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез :

- ◆ *цефтриаксон 500мг в/м однократно или*
- ◆ *цефиксим 400 мг перорально однократно*

Альтернативный препарат:

Спектиномицин 2,0 в/м однократно

Лечение гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта 1 абсцедированием парауретральных и придаточных желез, гонококкового мельвиоперитонита и другой гонококковой инфекции мочеполовых органов:

- ♦ *Цефтриаксон 1,0г в/м или в/в каждые 24 часа -14 дней или*
- ♦ *Цефотаксим 1,0 в/в каждые 8 час в течение 14 дней*

Альтернативный препарат:

Спектиномицин 2,0 в/м каждые 12 час, через 24-48 часов после начала А Б терапии при условии исчезновения клинических симптомов заболевания возможно продолжение терапии по схеме:

- ♦ *цефиксим 400 мг перорально 2 раза в сутки с общей продолжительностью терапии 14 дней.*

Хламидийный уретрит [126]

ЛС выбора:

- ♦ *Доксициклина моногидрат 100 мг внутрь 2 р/сут 7 дней*
- ♦ *или Азитромицин 1 -1,5 г внутрь однократно*
- ♦ *или Джозамицин 500 мг внутрь 3 р/сут 7 дней*

Трихомонадный уретрит

рекомендованные схемы лечения:

- ♦ *метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней, или*
Ф орнидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней, или
- ♦ *тинидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней*

Альтернативные схемы лечения:

- ♦ *метронидазол 2,0 г перорально однократно, или*
Ф орнидазол 1,5 г перорально однократно или
О тинидазол 2,0 г перорально однократно.

Лечение осложненного и рецидивирующего трихомониаза:

- ♦ *метронидазол 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней или*
2,0 г внутрь 1 раз в сутки в течение 5 дней, или
О рнидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10 дней, или
О тинидазол 2,0 г перорально 1 раз в сутки в течение 3 дней.

При лечении осложненных форм урогенитального трихомониаза возможно одновременное применение местнодействующих протистостатических препаратов:

- О метронидазол, вагинальная таблетка 500 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней или*
Ф метронидазол, гель 0,75% 5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней

Уретрит, ассоциированный с *Mycoplasma genitalium*

Как рекомендует российское общество дерматовенерологов [126].

Препараты выбора:

- ◆ доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней или
 - ◆ джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней
- Альтернативный препарат:
- ◆ офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней

Уретрит, ассоциированный с *Ureaplasma urealyticum*

- ◆ Доксициклин по 100 мг 2 р/сут 7 дней или
 - ◆ азитромицин 1,0-15 г как одна доза или
 - ◆ кларитромицин 500 мг 2р/сут 7 дней
- Или как рекомендует российское общество дерматовенерологов [126].

Показанием к проведению лечения является наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не выявлены другие, более вероятные возбудители: *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*.

При выявлении *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* в количестве $> 10^4$ КОЕ (ГЭ)/мл(г) и при отсутствии клинических и/или лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовой системы лечение не проводится.

- ◆ доксициклина моногидрат по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней или
- ◆ джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней

Кандидозный баланопостит, уретрит

- ◆ Натамицин 2% крем 1-2 р/сут 7 дней
- ◆ или Клотримазол 1 % крем 2 р/сут 7 дней,
- ◆ или Флуконазол 150 мг внутрь однократно,
- ◆ или Итраконазол 200 мг внутрь 1 р/сут 3 дня.

Острый бактериальный простатит

Начинать предпочтительнее с внутривенного введения антибиотиков. После нормализации температуры продолжать пероральный прием антибиотиков от 2-х до 4-х недель (фторхинолоны, цефалоспорины).

Терапия выбора [1,2]

- ◆ Левофлоксацин в/в 500 мг 1 р/сут, затем внутрь 500 мгх 1 р/с
- ◆ или Ципрофлоксацин в/в 400 мг 2 р/сут, затем внутрь 500 мг 2 р/сут,

- ◆ или Цефепим в/в 1-2 г 2 р/сут с или без Амикацина в/в капельно 15мг/кг 1 р/сут
- ◆ или Цефоперазон в/в 2—4-г 2-р/сут,
- ◆ любой из этих антибиотиков может сочетаться с + Амикацин в/в капельно 15 мг/кг -1 р/сут - 5 дней.

Хронический бактериальный простатит (клинические симптомы персистируют не менее 3-х месяцев)

ЛС выбора

- ◆ Левофлоксацин внутрь 500 мг 1 р/сут 4-6 недель
- ◆ или Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 р/сут 4-6 недель

ЛС при выявлении внутриклеточных патогенов – хламидии, микоплазмы

- ◆ Джозамицин по 500 мг внутрь 3 р/сут 3 нед
- ◆ или Азитромицин внутрь 250–500 мг 1 р/сут 3 недели
- ◆ или Доксициклина моногидрат 100 мг внутрь 2 р/сут 10 дн
- ◆ Метронидазол 500 мгх3 р/д - 14 дней при подтвержденном значении T.vaginalis при хроническом простатите.

Острый эпидидимит и орхит

ЛС выбора

- ◆ Левофлоксацин в/в 500 мг 1–2 р/сут 1 нед.,
- ◆ затем внутрь 500–750 мг 1 р/сут 1 нед.,
- ◆ или Офлоксацин в/в 400 мг 2 р/сут 1 нед., затем внутрь 400 мг 2 р/сут 1 нед.,
- ◆ или Ципрофлоксацин в/в 400 мг 2 р/сут 1 нед.,
- ◆ затем внутрь 500 мг 2 р/сут 1 нед.

ЛС при выявлении внутриклеточных патогенов – хламидии или генитальной микоплазмы [1,2,126]

- ◆ Доксициклина моногидрат 200 мг – нагрузочная доза, затем по 100 мг внутрь 2 р/сут 14 дней
- ◆ или Азитромицин внутрь 0,25–0,5 г 1 р/сут 2 нед.,
- ◆ или Джозамицин 500 мг внутрь 3 р/сут 2 нед.

Острый эпидидимит гоноррейной этиологии (комбинированный режим против Gonococcus и C.trachomatis)

Цефтриаксон 500 мг в/м+ доксициклин 200 мг - нагрузочная доза, затем по 100 мг х 2 р/д 10-14 дней

Неосложненная инфекция мочевых путей у детей

Лечение НИМП у детей значительно отличается от лечения взрослых: например, не рекомендуются короткие курсы антимикробной терапии, длительность лечения должна составлять не менее 7–10 суток. Лечение ИМП у детей преследует четыре цели:

- ◆ устранение клинических симптомов и бактериурии в остром периоде;
- ◆ предотвращение развития рубцово-склеротического процесса почек;
- ◆ профилактика рецидивирующей ИМП;
- ◆ коррекция связанных с ИМП урологических расстройств.

При лечении тяжелой ИМП у детей необходима адекватная парентеральная регидратация и антимикробная терапия. Предпочтительно использование цефалоспоринов II–III поколения (цефуроксим, цефиксим). Защищенные цефалоспорины (цефотаксим+сульбактам; цефепим+сульбактам) при подозрении на наличие грамположительной флоры рекомендуют принимать также амоксициллин/клавуланат. В случае аллергии на бета-лактамы антибиотики назначают азтреонам и аминогликозиды.

В течение первых 24–36 ч рекомендуется проводить парентеральную антибактериальную терапию. После улучшения состояния, нормализации температуры тела и способности самостоятельно пить, ребенок может быть переведен на пероральную терапию (возможно, в амбулаторных условиях).

ЛС выбора

- ◆ *Фосфомидина трометамол* детям от 12 до 18 лет: по 1 пакету (3 г) 1 раз в день однократно. Детям от 5 лет до 12 лет: по 1 пакету (2 г) 1 раз в день однократно.
- ◆ *Амоксициллин/клавуланат в/в 20-40 мг/кг/сут в 2-3 приема 1-2 суток, затем внутрь в той же дозе 6-8 суток,*
или
- ◆ *Цефиксим внутрь 8 мг/кг/сут за 1-2 введения 7-10 сут,*
или
- ◆ *Цефуроксим в/м или в/в 10-80 мг/кг/сут за 2–3 приема 1-2 суток, затем внутрь 150-250 мгх2р/сут, 6–8 сут.*
или
- ◆ *Фуразидин 25-50 мг 3 раза в день, но не более 5 мг/кг в сутки, в течение 7-10 дней.*

Альтернативные ЛС

- ◆ *Азтреонам в/в 30-50 мг/кг 3–4 р/сут 7–14 сут*

У новорожденных необходимо осуществлять постоянный контроль

за концентрацией антибиотиков в сыворотке крови и при необходимости корректировать дозу ЛС.

У детей младше 3-х лет при наличии трудностей с пероральным приемом ЛС необходимо продолжать парентеральное лечение в течение 7-10 суток.

Оценка эффективности лечения

При остром неосложненном пиелонефрите обычно быстро получают ответ на антимикробную терапию с минимальными резидуальными повреждениями почек. Повторные эпизоды редки. У детей острые изменения в паренхиме обычно обратимы и не ведут к новым почечным рубцам или потере функции почек в большинстве случаев. Небольшие рубцы, демонстрируемые при динамической нефросцинтиграфии, не уменьшают уровень гломерулярной фильтрации, и не отмечается различий в функции почек у детей с и без резидуальных рубцов. У детей с повторными эпизодами пиелонефрита и большими рубцами на экскреторных урограммах отмечается низкий уровень гломерулярной фильтрации, в отличие от здоровых детей.

У взрослых пациентов редко отмечают резидуальное снижение функции почек или рубцы после острого неосложненного пиелонефрита. Несмотря на доброкачественное течение пиелонефрита, описаны единичные случаи острой почечной недостаточности, связанной с острым неосложненным пиелонефритом, хотя больные были или с одной почкой или злоупотребляли анальгетиками, или у беременных. Все пациенты выздоровели без применения гемодиализа.

Проведение планового бактериологического исследования мочи после лечения больных, перенесших НИМП, не показано. Достаточно использования диагностических полосок (dipstick) или выполнения клинического анализа мочи. При пиелонефрите контрольные анализы мочи проводят на 4-е и 10-е сутки терапии.

У беременных бактериологическое исследование мочи проводят через 1-2 недели после лечения и 1 раз в месяц до родов [127].

Осложнения и побочные эффекты лечения

Хотя антимикробные препараты являются необходимыми для контроля сепсиса и распространения инфекции, при выявлении абсцесса почки и перинефрального абсцесса в первоочередном порядке проводится его дренирование. Отмечают повышение летального исхода (65%) у пациентов, леченных только медикаментозно, по сравнению с пациентами, опериро-

ванными по поводу абсцесса почки — 23%. Хотя хирургическое лечение или нефрэктомия являются классическими видами лечения нефункционирующей или сильно пораженной инфекционным процессом почки, некоторые авторы считают возможным перкутанную аспирацию и дренирование абсцесса под ультразвуковым контролем и КТ, однако перкутанное дренирование противопоказано при множественных абсцессах [2].

Аминогликозиды обладают нефро-, ото- и нейротоксическим действием, поэтому при их использовании необходимо регулярно определять концентрацию ЛС в сыворотке крови [128].

Фторхинолоны (особенно первого поколения), вызывают различные нежелательные реакции в 3-10% случаев. Чаще всего отмечаются побочные реакции со стороны ЖКТ (тошнота, нарушения вкуса, аппетита, боль в эпигастриальной области или животе, диарея), ЦНС (головные боли, головокружение, редко — судорожные реакции или нарушения психики), фототоксичность, отслойка сетчатки. Очень редко (0,01-0,001%) наблюдаются тендиниты, тендовагиниты, интерстициальный нефрит, гематологические реакции (анемия, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, повышение СОЭ). Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечают развитие аневризмы аорты, а также удлинение интервала QT на ЭКГ, что может привести к остановке сердечной деятельности. Кроме того, фторхинолоны могут нарушать синтез хрящевой ткани, поэтому их не рекомендуют использовать для лечения беременных и детей, а также для лечения острого цистита и профилактики обострений при рецидивирующем цистите [129].

Ошибки и необоснованные назначения

В первом триместре беременности не должны использоваться тетрациклины и триметоприм, нитрофураны из-за возможного влияния на пороки развития плода (гипопластический синдром левого сердца) [130]. В предродовый период (38-42 недели беременности) применение нитрофурантоина связано с потенциальным риском возникновения гемолитической анемии у новорожденных, особенно у тех, у кого дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (G6PD), но также и у здоровых новорожденных [131].

Сульфаметоксазол вызывает у новорожденных гипербилирубинемия и ядерную желтуху [132].

Эритромицин индуцирует симптомы холестаза у беременных женщин [133], а при применении на ранних сроках беременности может стимулировать пилоростеноз у новорожденного [134].

Азитромицин лучше переносится и вызывает незначительные желудочно-кишечные расстройства у беременных [135].

У новорожденных детей недопустимо использовать хлорамфеникол, сульфаниламиды (влияют на метаболизм фолиевой кислоты, высокий риск сердечно-сосудистых, неврологических и урологических аномалий, вместе с заячьей губой и косоплостью), тетрациклины, рифампицин, амфотерицин-В и фторхинолоны. Из-за нежелательного побочного действия (желтухи) цефтриаксон также должен быть исключен [136].

У детей более старшего возраста разрешено применение более широкого спектра антибиотиков, тем не менее следует избегать назначения тетрациклинов (окрашивание зубов) и фторхинолонов (ингибирование роста хрящевой ткани).

У женщин в перименопаузе заместительная гормонотерапия назначается после исключения гиперпластических процессов в молочных железах, половых органах, щитовидной железе.

Осложненная инфекция мочевых путей

Инфекция мочевых путей при мочекаменной болезни

До 15-20% мочевых камней являются «инфекционными», т. е. в результате жизнедеятельности микроорганизмов [137]. У пациентов с коралловидными камнями в 88% случаев имеется ИМП, из них в 82% случаев выделяют уреазопродуцирующие микроорганизмы: *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Staphylococcus saprophyticus* и др., которые приводят к преципитации струвитных кристаллов. Микроорганизмы замуровываются внутри камня или покрывают камень снаружи в виде пленки (биофильм). Исследования обнаружили различие микроорганизмов в моче и в камнях почек, даже у одного и того же пациента [138]. Для профилактики рецидива камнеобразования рекомендовано учитывать результаты бактериологического исследования не только мочи пациента, но и камня почки, извлеченного во время оперативного вмешательства.

«Катетер-ассоциированная» инфекция мочевых путей

Установка уретрального катетера, стента, дренажей является первым независимым фактором риска развития госпитальной ИМП, суперинфекции внутрибольничными штаммами возбудителей [139]. Формирование биопленки на поверхности катетеров и инкрустация дренажей вносят свой вклад в ограниченную эффективность антибактериального покрытия различных видов дренажей, поскольку осаждение слоев кристаллов позволяют бактериям оседать и размножаться без контактирования непосредственно с нижележащим защитным слоем [140].

Биофильм-инфекции инородного тела, КАИМП характеризуются персистенцией инфекции в организме, часто катетер представляет очаг инфекции для сепсиса. Микроорганизмы в биопленке толерантны к антибиотикам (экстрацеллюлярный матрикс, различные стадии роста микроорганизмов, эффлюкс антибиотиков). Большинство антибиотиков не могут проникнуть в биопленки, а если и проникают, то выводятся оттуда эффлюксным механизмом. Сегодня единственное решение - как можно быстрее удалять катетеры, стенты, дренажи или не ставить их совсем. Но если их установили, ни в коем случае не следует промывать - при промывании микроорганизмы из биопленок внедряются в организм и могут вызвать ССВР, инфекционно-воспалительные осложнения. Не промывать дренажи и катетеры! (без абсолютных на то показаний) - например, при тампонаде мочевого пузыря).

В то же время надо различать КАИМП и КА бактериурию. Диагноз «катетер-ассоциированная» инфекция мочевых путей» (КАИМП) и катетер-ассоциированная бактериурия различаются. Диагноз КАИМП проблематичен, так как ни пиурия, ни бактериурия не являются надежными маркерами инфекции. Однако, сам инфицированный уретральный катетер (стент, дренаж) является очагом инфекции в организме, который при определенных условиях (при его промывании, манипулировании с дренажом, обструкции просвета и т.д.) может стать источником микроорганизмов - возбудителей инфекции и вызвать бактериемию, синдром системной воспалительной реакции, уросепсис! В то же время наличие бактериурии на фоне дренажей и катетеров не требует антимикробного лечения при отсутствии клинических симптомов инфекционного заболевания - так называемая катетер-ассоциированная бессимптомная бактериурия!

КАИМП вызывается госпитальными патогенами. Наиболее частые патогены, связанные с КАИМП - это *E.coli*, *Klebsiella spp*, но в ОРИТах - может быть и *Candida spp.* (18%), и *Enterococci* (10%), и *P. aeruginosa* (7-9%). Тревожным является то, что после неоднократного (необоснованного) лечения антибактериальными препаратами бессимптомной бактериурии на фоне катетеров многие энтеробактерии становятся мультирезистентными, продуцируют БЛРС, растет резистентность к фторхинолонам, цефалоспорином широкого спектра действия и к карбапенемам. Лечение **бессимптомной бактериурии при наличии у больных постоянных катетеров или цистостомических дренажей в мочевых путях** не рекомендуется! Скрининг и лечение бактериурии не требуется даже при замене дренажей [2,140].

Инфекция мочевых путей у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией почки, сахарным диабетом, иммунодефицитных состояниях.

Наличие отягчающих факторов у пациентов с ИМП (почечная недостаточность, почечный трансплантат, сахарный диабет, иммуносупрессия) не обязательно приводит к генерализации инфекционного процесса или быстрому формированию гнойных очагов. Однако почки, которые первично повреждены по любой причине, в большей степени подвержены инфекции и воздействию рефлюксов.

В то же время остается спорным вопрос о влиянии небольших рубцов в паренхиме почки, образовавшихся после острого необструктивного пиелонефрита, на риск развития почечной недостаточности. Эти рубцы отличаются от тех, которые формируются при рефлюкс-нефропатии, и обычно рассасываются, не вызывая значительного повреждения почечной ткани. Только при сахарном диабете и туберкулезе острая ИМП может привести к развитию почечной недостаточности [2].

Развитию ИМП при указанных состояниях способствует целый ряд факторов.

У больных с ***почечной недостаточностью*** снижается антибактериальная активность мочи.

При ***иммуносупрессии*** происходит снижение барьерной функции уроэпителиального слоя и слизи.

При ***сахарном диабете*** увеличивается риск развития острого пиелонефрита. В то же время глюкозурия не является фактором, увеличивающим риск развития ИМП. Наличие бессимптомной бактериурии у женщин также не увеличивает риск развития ИМП. Для них более характерно возникновение эмфизематозного цистита. Сопутствующая диабетическая нефропатия и нейропатия, вызывающие нарушение мочеиспускания, усугубляют течение ИМП. Снижение защитных сил организма и снижение гранулоцитов предрасполагает к персистенции патогенных микробов. У больных сахарным диабетом возможно формирование инфекционного интерстициального нефрита, характеризующегося острым пиогенным инфильтратом с микроабсцессами (при гистологическом исследовании) и развитием острой почечной недостаточности. Чаще развивается бактериемия. Инфекция может прогрессировать незаметно с формированием почечного и паранефрального абсцесса. Эта некротизирующая инфекция характеризуется высоким уровнем смертности. У больных сахарным диабетом часто наблюдается папиллярный некроз в сочетании с острым пиелонефритом.

ИМП часто развивается после *трансплантации почки*. Для исключения инфекции в донорской почке рекомендуется проведение микробиологического исследования содержимого бокса, в котором она хранилась, и крови из почечной вены после извлечения почки. Применение уретральных катетеров и иммунодепрессантов способствует развитию инфекционно-воспалительных осложнений после трансплантации почки. Наличие сопутствующих заболеваний, аномалий развития почек, сахарного диабета, пузырно-мочеточниковых рефлюксов, ИВО и т. д., т. е. состояний, приведших к гибели собственных почек, также утяжеляет течение ИМП. Поэтому коррекция выявленных изменений должна быть произведена до трансплантации почки. В течение первых трех месяцев после пересадки почки ИМП часто рецидивирует, в дальнейшем отмечается низкая частота развития пиелонефрита и бактериемии, которые чаще связаны с образованием свищей, обструкцией мочевых путей, инфарктом почки [141].

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина заболевания может варьировать от тяжелого обструктивного пиелонефрита с угрозой развития уросепсиса до бессимптомной бактериурии при наличии постоянных катетеров, дренажей, резидуальных камней в мочевых путях.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В отличие от неосложненной ИМП, когда возможно эмпирическое назначение antimикробных препаратов, при осложненной ИМП перед назначением препаратов рекомендуется бактериологическое культуральное исследование мочи при следующих состояниях:

- если пациент получал антибактериальную терапию в течение последних 3-х месяцев;
- если планируется назначение препаратов, к которым известен высокий уровень резистентности в целом, в регионе, например — амоксициллин, сульфаметоксазол, триметоприм или ко-тримоксазол;
- когда планируется терапия фторхинолонами или цефалоспоридами в регионах, где уровень локальной резистентности к ним высокий ($> 10\%$), т. е. в областях где имеется БЛРС - продуцирующие *Enterobacteriales* (см. главу «Микробиологическая структура урогенитальной инфекции»);
- при недавней неудаче лечения антибиотиками;
- при наличии признаков пиелонефрита;
- у мужчин с предполагаемой осложненной ИМП;
- у женщин с рецидивирующей ИМП или старше 65 лет;
- у больных с госпитальной ИМП.

Дифференциальный диагноз

Осложненную ИМП необходимо дифференцировать с неосложненной ИМП.

Клинические рекомендации

Тактика лечения зависит от выраженности и тяжести инфекционно-воспалительного заболевания. Его основными принципами являются: своевременное восстановление уродинамики, адекватная эмпирическая антимикробная терапия на первом этапе лечения и устранение (по возможности) осложняющих факторов: камней, катетеров, дренажей и т. д. В противном случае истинное излечение ИМП невозможно.

Лечение осложненной ИМП часто требует госпитализации больного. Из антибактериальных ЛС наиболее эффективны фторхинолоны, ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины III-IV поколения, и ингибиторзащищенные цефалоспорины, карбапенемы и аминогликозиды. Эмпирическое лечение должно быть переоценено после получения результатов бактериологического исследования мочи.

Антибактериальные препараты для эмпирической терапии ОИМП

При эмпирическом выборе антимикробных препаратов необходимо знание спектра возбудителей в конкретном стационаре и локального уровня чувствительности к антимикробным препаратам.

Препараты, рекомендуемые для стартовой эмпирической терапии

- ◆ Аминопенициллин+ингибитор бета-лактамаз
- ◆ Цефалоспорин II-III поколения
- ◆ Цефалоспорин+ИВЛ (цефотаксим+ сульбактам; цефтриаксон+сульбактам)
- ◆ ± Аминогликозид (±Амикацин в/в капельно 15мг/кг массы тела 1 р/сут 5 дней)
- ◆ или Гентамицин в/в капельно 240 мг 1 р/сут 5 дней)
- ◆ Карбапенем 1 группы – эртапенем

Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) применяют для эмпирической терапии только при уровне локальной резистентности менее 10%, и если пациент не переносит все бета-лактамные антибиотики. Не применять фторхинолоны, если пациент применял их в течение последних 6-ти месяцев.

никновение антибиотиков. Более того, в 38% случаев при посеве мочи и разрушенного камня (при его дроблении) выделяются разные микроорганизмы. [138, 142].

Присоединение инфекции при наличии **обструкции мочевых путей** является крайне опасным и требует их экстренного дренирования и проведения активной антимикробной терапии, которую можно начинать только после устранения обструкции. Особое внимание следует уделять исключению бессимптомно протекающей обструкции мочевых путей.

Антибактериальная терапия у пациентов с почечной недостаточностью и трансплантацией почки

Перитонеальный диализ и гемодиализ удаляют из крови некоторые антибактериальные ЛС. Назначения таких ЛС следует избегать или применять их в более высоких дозах [141].

Влияние диализа на концентрацию антибиотиков в крови:

- ◆ диализируются:
 - амоксциллин
 - ампициллин;
 - цефалоспорины;
 - аминогликозиды;
 - метронидазол;
 - азтреонам;
 - флуконазол;
- ◆ слабо диализируются:
 - фторхинолоны;
 - триметоприм/сульфаметоксазол;
 - эритромицин;
 - ванкомицин;
- ◆ не диализируются:
 - амфотерицин.

Необходимо помнить о возможном взаимодействии между антибиотиками и иммуносупрессивными ЛС.

В случае применения антибиотиков у больных с ИМП и почечной недостаточностью следует учитывать, что:

- ◆ большинство антибиотиков с широким терапевтическим индексом не требует регулирования дозы до тех пор, пока скорость клубочковой фильтрации не снизится ≤ 20 мл/мин;
- ◆ ЛС, которые удаляются во время диализа, должны назначаться после его проведения;

- ♦ дозирование аминогликозидов должно находиться под фармакокинетическим контролем. Лечение ИМП у больных с пересаженной почкой такое же, как и у обычных больных, за исключением длительности курса лечения (рекомендуются 10–14 дневные курсы).

Для профилактики ИМП и пневмоцистной пневмонии эффективен триметоприм/сульфаметоксазол, который назначают в низких дозах на 6 месяцев после трансплантации почки: *триметоприм/сульфаметоксазол внутрь 480 мг/200 мг 2 р/сут 6 месяцев*.

В целом для профилактики и лечения ИМП при трансплантации почки рекомендовано:

- ♦ лечить ИМП у реципиентов до трансплантации;
- ♦ проводить бактериологические исследования образцов донорской ткани и перфузата;
- ♦ проводить периоперационную антибактериальную профилактику (см. «Профилактика инфекционных осложнений урологических вмешательств и операций»);
- ♦ проводить длительную (6-ти месячную) профилактику низкими дозами ко-тримоксазола;
- ♦ проводить эмпирическую терапию ИМП с клиническими проявлениями (см. «Начальное эмпирическое лечение»).

Противогрибковая терапия

У больных с почечной недостаточностью, пересаженной почкой, сахарным диабетом, иммунодефицитными состояниями рекомендуется лечение даже бессимптомной кандидурии: *Амфотерицин В в/в 0,3–0,6 мг/кг 1 р/сут 7–14 суток или Флуконазол в/в или внутрь 200 мг 1 р/сут 7–14 суток*.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется на основании клинических и лабораторных изменений. Вероятность развития рецидива инфекции и появления резистентных штаммов микроорганизмов после лечения осложненной ИМП гораздо выше, чем после терапии неосложненной ИМП. По этой причине рекомендуется проведение бактериологических исследований мочи до и после лечения, через 5–9 дней после окончания терапии и далее через 4–6 недель.

Осложнения и побочные эффекты лечения

В низких дозах сочетание триметоприм/сульфаметоксазол с циклоспорином не опасно, комбинированное применение данных ЛС в высоких

дозах оказывает нефротоксический эффект. Необходимо помнить, что комбинация гентамицина или триметоприм/сульфаметоксазола с амфотерицином 15 увеличивает токсичность циклоспорина, а применение эритромицина тормозит печеночный метаболизм циклоспорина.

Ошибки и необоснованные назначения

Для эмпирической терапии осложненной ИМП не рекомендуются амоксициллин, ампициллин, триметоприм/сульфаметоксазол (может использоваться только при известной чувствительности патогенного возбудителя).

При ИМП энтерококковой этиологии не рекомендуются цефалоспорины (природная устойчивость)

Нитрофурантоин и тетрациклины противопоказаны при почечной недостаточности.

Комбинированное применение петлевых диуретиков (например, фуросемида) с аминогликозидами оказывает нефротоксическое действие.

Прогноз

Прогноз лечения осложненной ИМП всегда индивидуален. Для избавления от ИМП необходима коррекция всех анатомических и функциональных нарушений мочевых путей, лечение сопутствующих заболеваний, поддерживающих ИМП (сахарный диабет, гормональные расстройства, почечная недостаточность, онкологические заболевания и т. д.). При наличии дренажей, катетеров, камней в мочевых путях излечение ИМП возможно только после их удаления. Наличие бактериурии у этих пациентов расценивается как бессимптомная бактериурия и не требует антибактериального лечения. Лечение - только в случае развития инфекционно-воспалительного заболевания: острый пиелонефрит, орхоэпидидимит, уросепсис и т.д.

6. Профилактика инфекционных осложнений урологических вмешательств и операций

Антибактериальная профилактика (АПБ) — это периоперационное применение системных антибиотиков для уменьшения риска послеоперационной или послепроцедурной местной или системной инфекции. Цель - уменьшение микробной нагрузки в операционном поле для уменьшения риска развития инфекционных осложнений после диагностических или оперативных вмешательств. Это не лечение базовой инфекции, которая есть у пациента! Антибактериальная терапия и антибактериальная профилактика - это два разных вида терапии.

Под антибактериальной профилактикой принято считать внутривенное введение 1 полной дозы антибиотика за 60-120 мин до основного этапа операции. В случае длительной операции (свыше 4 ч), массивной кровопотери или вскрытии кишки, абсцесса, а также при длительности операции свыше 2-х периодов полувыведения антибактериального препарата (Т), может потребоваться дополнительная доза антибиотика. Местная ирригация операционного поля антибиотиками не рекомендуется.

Антимикробная профилактика — это только одна из нескольких мер уменьшения хирургической раневой инфекции. Другие меры включают: подготовку кишечника, предоперационное удаление волос с операционного поля (стрижка или депиляция лучше, чем бритье), душ для пациента перед операцией, обязательное соблюдение протокола по мытью рук перед операциями, стерильное приготовление операционного поля, а также использование стерильных растворов при эндоурологических вмешательствах [1,73].

К другим факторам, имеющим влияние на уменьшение инфекционных осложнений после операций является деликатное, нежное обращение с тканями, тщательный гемостаз и уменьшение времени вмешательства и наркоза.

Антибактериальная профилактика никогда не компенсирует плохую оперативную технику и плохую санитарно-гигиеническую ситуацию, она является только одним из компонентов, позволяющих справиться с развитием инфекции. В противоположность - антибактериальная терапия - это лечение уже развившейся и доказанной клинически и микробиологически - инфекции [143].

В урологической практике проводят профилактику инфекций, связанных с медицинскими вмешательствами (см. таблицу 21) [3].

Таблица 21. Основные типы инфекционных осложнений после урологических вмешательств [3]

Место инфекции	Минимальные	Максимальные
Разрез раны/инфекция хирургической раны	Поверхностная раневая инфекция	Глубокая раневая инфекция Расхождение раны Глубокий абдоминальный или абсцесс в месте операции
ИМП или орган-специфическая инфекция, включая катетер-ассоциированную ИМП	Асимптоматическая бактериурия (бактериальная колонизация) Симптоматическая ИМП (цистит)	Фебрильная ИМП Пиелонефрит Абсцесс почки Периренальный абсцесс
Кровоток	Бактериемия без признаков системного воспалительного ответа	Сепсис с признаками системного воспалительного ответа
Инфекция мужских половых органов	Эпидидимит (орхит)	Острый бактериальный простатит
Другие места		Септическая эмболия Пневмония Вторичная инфекция костей

Необходимо строго соблюдать другие важные условия, способствующие профилактике госпитальной инфекции [1]:

- ◆ максимально возможное снижение срока пребывания в больнице;
- ◆ максимально возможное укорочение предоперационного периода;
- ◆ тщательный уход за катетерами и дренажами;
- ◆ использование «закрытой дренажной системы»;
- ◆ строгое соблюдение санитарно-гигиенического режима.

К факторам, увеличивающим риск послеоперационной инфекции, относятся:

- ◆ **состояние пациента, при котором возможно повреждение природных механизмов защиты мочевых путей и иммунной системы:**

пожилой возраст, сахарный диабет, недостаточное питание, повышенный вес тела.

◆ *увеличение бактериальной нагрузки:*

инфекция мочевых путей или урогенитальная инфекция в анамнезе, постоянный уретральный катетер, дренажи в мочевых путях, предварительные инструментальные вмешательства, отдаленные очаги инфекции в организме, длительная госпитализация.

^ тип операции и контаминация хирургической раны

◆ ожидаемый уровень хирургической инвазии, длительности и технические аспекты

В отличие от классификации хирургических операций, подразделяющей все операции на чистые, чисто-контаминированные, контаминированные и инфицированные/грязные [144], в урологической практике чаще всего встречаются эндоурологические вмешательства и операции.

Антимикробная профилактика перед урологическими операциями рекомендуется только когда потенциальная польза превышает риски и предполагаемые затраты. Известно, что при развитии госпитальной инфекции увеличивается послеоперационный койко-день, повторная госпитализация, необходимость амбулаторного антимикробного лечения, все это не только увеличивает затраты, но, например, у пациентов с госпитальной уреазо-продуцирующей инфекцией, способствует рецидиву камнеобразования. Применение периоперационной антибактериальной профилактики способствует уменьшению общего потребления антибиотиков, уменьшению общего селективного давления антибиотиков в больнице, снижению бактериальной резистентности в общем микробном резервуаре. Существенной причиной появления резистентных микроорганизмов является сверхиспользование антибиотиков (когда лечение не требуется, и длительная терапия не обоснована).

Выбор препарата для антимикробной профилактики

Строго рекомендуется проведение бактериологического анализа мочи до операции. Антимикробный препарат, который используется для профилактики должен быть эффективен против микроорганизмов, характерных для места операции. Знание локального уровня резистентности ведущих возбудителей в конкретной больнице имеет определяющее значение для выбора препарата для АБ профилактики. Препарат должен достигать таких концентраций в сыворотке крови и в тканях, которые превышают минимально ингибирующую концентрацию для

микроорганизмов, характерных для места операции. Более того, оптимальный препарат должен иметь длительный период полувыведения так, чтобы сохранять достаточную сывороточную концентрацию и тканевую концентрацию во время всей операции без необходимости повторного дозирования препарата.

Многие антибактериальные ЛС могут применяться для периоперационной профилактики: среди них аминопенициллины, цефалоспорины; фторхинолоны. Они эффективны, имеют длительный период полувыведения, недорогие (если вводить 1 дозу). При наличии у больного аллергии к бета-лактамам антибиотикам можно использовать препараты других классов. Такие антибиотики широкого спектра действия, как цефалоспорины 3 поколения, карбапенемы должны применяться ограниченно и резервированы для лечения. Также и ванкомицин не рекомендуется для антимикробной профилактики урологических операций [1,2]. Применение фторхинолонов в виде препаратов для профилактики при эндоскопических урологических операциях является также особой ситуацией. Преимуществом является возможность перорального приема фторхинолонов по сравнению с внутривенным введением цефалоспоринов при равной эффективности (послеоперационная бактериурия), что, конечно, является экономически более выгодным. Однако, как уже упоминалось выше, быстрый рост резистентности возбудителей мочевой инфекции к фторхинолонам, развитие ступенчатой мутации резистентности к фторхинолонам заставляет ограничить их широкое использование в качестве препаратов для профилактики и резервировать для лечения.

Время начала и длительность периоперационной антибактериальной профилактики

Для профилактики раневой инфекции антибактериальные ЛС назначают до начала контаминации. К началу операции уровень антибиотика в крови должен быть высоким. Инфузия первой дозы должна начинаться не далее как за 60-120 минут до хирургического разреза или начала манипуляции [1]. Доза препарата имеет большое значение, и она должна быть отрегулирована в соответствии с весом пациента или индексом массы тела. Если время операции увеличивается свыше 2-х периодов полувыведения начальной дозы, требуется введение дополнительных доз интраоперационно [1,2]. В случае развития интраоперационных осложнений внутривенно вводят дополнительную дозу антибактериального средства. Если антибиотик назначается больному

более, чем за 2 часа до операции, или через 1 час после начала операции, отмечается повышение частоты послеоперационных инфекционных осложнений. Любой антибиотик, назначенный после того, как рана зашита или после завершения эндоскопической операции, не влияет на частоту возникновения раневой инфекции. Таким образом, в большинстве случаев при антимикробной профилактике используют 1 дозу или, по крайней мере, она должна прекратиться в течение 24 часов после окончания процедуры. Неправильное применение антимикробной профилактики ассоциируется с бактериальной резистентностью, заболеваемостью и увеличением затрат.

Необходимо использовать антибиотики, создающие высокую концентрацию ЛС в моче, и периодически менять препараты, используемые для антибактериальной профилактики. В настоящее время по данным российского исследования («ДАРМИС-2», 2018 г.) даже при осложненной инфекции мочевых путей отмечается высокая чувствительность к фосфомицину возбудителей семейства *Enterobacteriaceae*, что позволяет рекомендовать фосфомицина триметамол 3 г в качестве препарата для пероральной антимикробной профилактики, особенно перед эндоскопическими процедурами, дистанционными дроблениями камней и т. д. за 1-2 часа до операции.

Антимикробная профилактика диагностических процедур [1,2]

◆ Трансректальная биопсия простаты

Антимикробная профилактика строго рекомендуется. Рекомендуют перед вмешательством проводить бактериологическое исследование мазка из прямой кишки и проводить подготовку кишки перед биопсией (повидон-йод).

◆ Цистоскопия

Частота инфекционных осложнений после цистоскопии, стандартного уродинамического обследования и диагностической простой уретероскопии у пациентов без факторов риска - низкая. Антибактериальная профилактика не рекомендуется.

Эндоурологические операции

◆ ТУР мочевого пузыря по поводу опухоли мочевого пузыря

При разных типах опухолей - большие, множественные, некротизирующие и т.д. - рекомендована антибактериальная профилактика, при небольших, единичных опухолях - нет.

◆ ТУР простаты

При трансуретральной резекции простаты рекомендована антибактериальная профилактика. При вскрытии инфицированных (гнойных) ацинусов и протоков простаты под давлением ирригационной жидкости возможна бактериемия, эндотоксинемия и, как следствие, - синдром системной воспалительной реакции (см. главу - «Уросепсис»),

♦ **Уретероскопия**

При простой диагностической уретероскопии и/или удалении камня из нижней трети мочеочника у пациента без факторов риска - не рекомендована антибактериальная профилактика, тогда как при контактной уретеролитэкстракции из верхней трети мочеочника с обструкцией или у пациентов с бактериурией - рекомендована антибактериальная профилактика.

♦ **Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ)**

Антибактериальная профилактика обязательна. После ПНЛТ часто бывает нефебрильный синдром системной воспалительной реакции (ССВР), до 43% на следующий день после ПНЛТ [145]. Риск развития септических осложнений крайне высок. К предоперационным факторам риска септических осложнений относят положительный посев мочи (OR 2.2-16.7), также, как и положительный посев мочи из лоханки почки (OR 10.2-24.1) и посев камня (OR 4.88-25.6) [146,147], а также: женский пол, уретерогидронефроз, предоперационный нефростомический дренаж, большой камень или множество камней (включая и коралловидный), нейрогенный мочевого пузыря, сахарный диабет [148,149,150]. К интраоперационным факторам относят количество перкутанных доступов, время операции, неполную экстракцию камней и объем ирригационной жидкости [151,152]. Необходимо отметить, что, хотя антибактериальная профилактика является эффективной в уменьшении риска послеоперационной лихорадки, этот риск никогда полностью не устраняется, даже у пациентов с низким риском, получавшим антимикробную профилактику. Имеют значение и антибактериальная резистентность патогенов, и неадекватный подбор антибиотика для профилактики.

При ПНЛТ достаточна одна доза антибиотика. Ретроградная контактная пиелонефролитотрипсия имеет такой же профиль риска - также рекомендована одна доза антибиотика перед операцией.

Дистанционная литотрипсия

При стандартной ДЛТ не рекомендована антибактериальная профилактика. Не найдено различий в уровне развития послеоперационной

бактериурии и лихорадки при применении одной дозы или 7-ми дневного курса антимикробной терапии [153].

Открытые или лапароскопические урологические операции

Лапароскопические операции без вскрытия мочевых и генитальных путей (чистые процедуры) - не рекомендована антибактериальная профилактика.

♦ Открытые или лапароскопические урологические операции с вскрытием мочевых путей (чисто-контаминированные)

В случае вскрытия мочевых путей рекомендована одна доза антибиотика. Это касается стандартных операций - радикальная простатэктомия, при открытой аденомэктомии простаты - риск послеоперационной инфекции значительно выше.

О Открытые урологические операции с сегментом кишки (чисто-контаминированные или контаминированные)

Антибактериальная профилактика показана. При увеличении длительности операции и возникновении других факторов риска рекомендовано удлинение сроков антибактериальной профилактики до 72 часов. Спектр действия антибиотика для профилактики - на аэробные и анаэробные микроорганизмы.

♦ Послеоперационное дренирование мочевых путей

Длительная антибактериальная профилактика не рекомендуется, за исключением случаев развития осложненной инфекции, требующей лечения. Асимптоматическая бактериурия (бактериальная колонизация) лечения не требует. В случае развившейся инфекции (ССВР, пиелонефрит, простатит и т.д.) - антибактериальное лечение только после удаления инфицированного дренажа или смены его на стерильный (в случае необходимости дренирования).

♦ Имплантация протезов, сфинктеров, слингов и др.

Развившаяся протезная инфекция обычно требует удаления инфицированного протеза. Специфическим риском развития инфекции является сахарный диабет. Как правило, возбудителями протезной инфекции являются кожные микроорганизмы - стафилококки. При выборе антибиотика для профилактики необходимо учитывать его спектр действия на грамположительные микроорганизмы (ампициллин, защищенные бета-лактамы).

♦ Раневая инфекция или инфекция хирургического поля

В таблице 22 [1] даны краткие рекомендации по применению антимикробной профилактики урологических операций и процедур.

Таблица 22. Рекомендации по применению антимикробной профилактики урологических операций и процедур [1]

Операция/процедура	Рекомендована профилактика	Рекомендуемые антибиотики
Уродинамические исследования	нет (сильные рекомендации)	
Цистоскопия	нет (сильные рекомендации)	
ДЛТ	нет (сильные рекомендации)	
Уретероскопия	Да (слабые рекомендации)	Цефалоспорины 2-3 поколения или аминопенициллин+ИБЛ
ПНЛТ	да (сильные рекомендации)	Фторхинолон или цефалоспорины 2-3 поколения или аминопенициллин+ИБЛ
ТУР простаты	да (сильные рекомендации)	Цефалоспорины 2-3 поколения или аминопенициллин+ИБЛ
ТУР мочевого пузыря	да, при наличии ФР (слабые)	Цефалоспорины 2-3 поколения или аминопенициллин+ИБЛ
Трансректальная биопсия простаты	да (сильные рекомендации)	Фторхинолон, фосфомицин, триметоприм

Список

использованной литературы

1. G.Bonkat, R.Bartoletti, F. Bruyere, T.Cai, S. Geerlings, B.Koves, S. Schubert, F.Wagenlehner. EAU Guidelines on Urological Infections. 2019, 52s..
2. Urogenital Infections/Ed.Kurt G Naber, Anthony J.Schaeffer, Chris F.Heyns, Tetsuro Matsumoto, Daniel A. Shoskes; Truls E. Bjerldund Johansen. International Consultation on Urogenital Infections, Stockholm, Sweden, March, 2009. Ed. 2010, EAU.
3. Lindsay E. Nicolle, Kalpana Gupta, Suzanne F. Bradley, Richard Colgan, Gregory R DeMuri, Dimitri Drekonja, Linda O. Eckert, Suzanne E. Geerlings, Bela Koves, Thomas M. Flookton, Manisha Juthani-Mehta, Shandra L. Knight, Sanjay Saint, Anthony J. Schaeffer, Barbara Trautner, Bjorn Wullt, Reed Siemieniuk. IDSA 2019 Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria • Clinical Infectious Diseases 2019; 3/21/2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121>
4. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, Wagenlehner FM: New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. Urol Int 2014; 92: 230-236. Urol Int 2016; 96: 369.
5. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, Wagenlehner FM: The acute cystitis symptom score for patient-reported outcome assessment. Urol Int 2016; 97: 402-409.
6. K. G. Naber, Ж. Ф. Алиджанов. Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей? Урология, 2014, №6, с.5-13
7. Bent S et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infections? JAMA, 2002, 287: 2701
8. Fihn, S.D. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in woman/ N Engl J Med, 2003. 349: 259
9. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. JAMA. 2014 Oct 22-29; 312(16): 1677-84. doi: 10.1001/jama.2014.12842. Review. PubMed PMID: 25335150.
10. Pallin DJ, et al. 2014. Urinalysis in Acute Care of Adults: Pitfalls in Testing and Interpreting Results. Open Forum Infect Dis. 1(1): ofu019. doi: 10.1093/ofid/ofu019