

Практическое руководство: неосложненные внебольничные бактериальные инфекции мочеполового тракта у взрослых — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика

Неосложненные бактериальные инфекции мочеполовых путей (ИМП) являются одними из самых распространенных внебольничных инфекций. В Германии в 2013 г. у 7,32% женщин, обратившихся в фонд социального страхования, диагностирована неосложненная ИМП, в 1,73% случаев — острый неосложненный цистит (ОНЦ), в 0,16% — острый неосложненный пиелонефрит (ОНП).

Предположительная заболеваемость ИМП у женщин старше 18 лет в США составляет 12,6%. Основываясь на данных Национального фонда социального страхования, можно утверждать, что назначения немецких врачей по лечению цистита противоречат положениям руководства, опубликованного в 2010 г. Например, основными лекарственными средствами, используемыми для лечения ИМП в 2012 г., были фторхинолоны, назначенные в 48% случаев. Антибиотикорезистентность представляет собой глобальную проблему, которая приводит к значительному увеличению расходов и бросает вызов системе здравоохранения. В соответствии с данными проекта ARMIN, предназначенного для мониторинга резистентности в одной из федеральных областей Германии (Нижняя Саксония), на протяжении последних

10 лет резистентность *Escherichia coli* к ципрофлоксацину возросла с 10,3 до 14,7%. Также отмечается рост резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу и ампициллину. Известно, что разные антибиотики осуществляют различное селекционное давление не только на патогены, ответственные за развитие инфекционного заболевания, но также на непатогенную локальную микрофлору. Это явление получило название «сопутствующий ущерб»; среди препаратов, используемых для лечения неосложненных ИМП, наибольшее влияние в этом отношении оказывают цефалоспорины и фторхинолоны.

Целью обновления данного руководства является представление клинических практических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике внебольничных

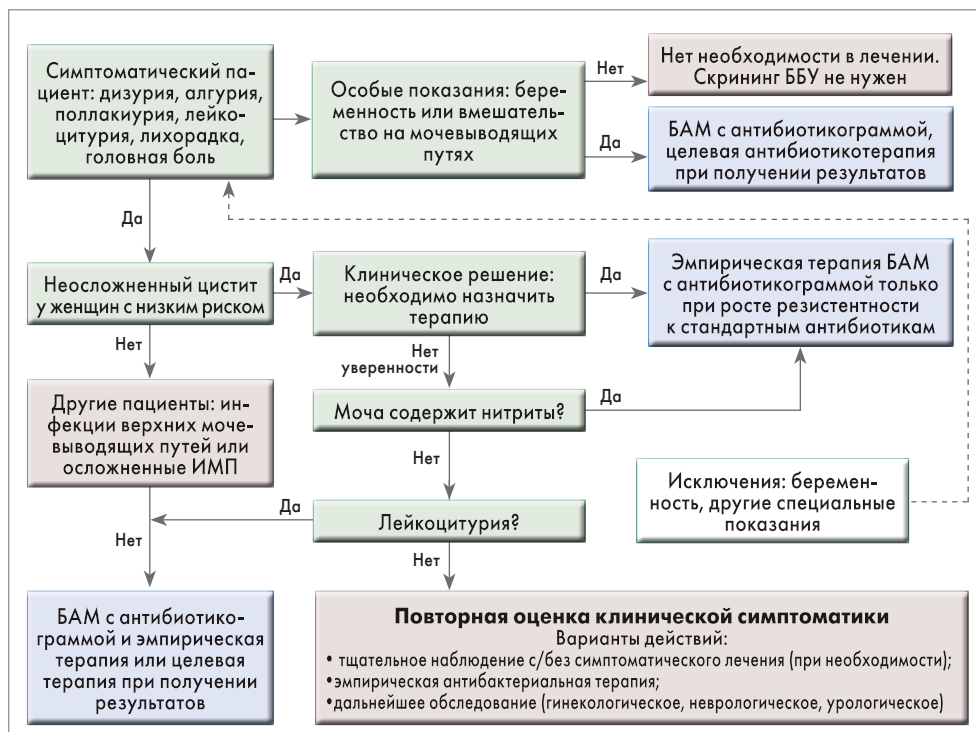


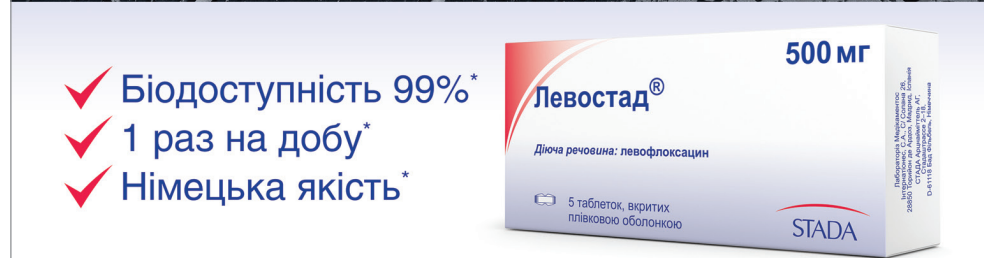
Рис. Дерево принятия решений: диагностика и лечение симптоматических пациентов

неосложненных ИМП у взрослых. Эти рекомендации и положения призваны облегчить диагностику, лечение и профилактику острых неосложненных ИМП врачам различных специальностей: врачам семейной медицины, гинекологам, инфекционистам, терапевтам, оказывающим первичную медицинскую помощь, врачам лабораторной диагностики, микробиологам, урологам и фармацевтам.

Диагностика

Диагностические исследования направлены на обнаружение ИМП, а в некоторых случаях — на идентификацию патогена, вызвавшего инфекционное заболевание, и на определение способов его эрадикации.

Диагностика ОНЦ только на основании клинической картины сопровождается высокой частотой диагностических ошибок — до 1/3 случаев. Единственный способ уменьшить их вероятность заключается в выполнении бактериологического анализа мочи (БАМ) с определением всех возможных патогенов, в т. ч. тех, которые могут присутствовать в небольших количествах (золотой стандарт). Однако следование этой стратегии у всех пациентов является экономически невыгодным и не может быть осуществимо в каждодневной практической деятельности, так как отсроченное получение результатов бактериологического исследования мочи не оказывает значимого влияния на эмпирически назначаемое кратковременное лечение.



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності фахівців у галузі охорони здоров'я. Реєстраційне посвідчення № UA/11890/01/02 видане МОЗ України від 17.11.2014 р.

Перед застосуванням уважно прочитайте інструкцію та проконсультуйтеся з лікарем. Препарат має протипоказання. Дотримуйтеся рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей.

Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, оф. 52

* — Інструкція для медичного застосування препарату Левостад®

** — Станом на 01.09.2015 за даними державного реєстру лікарських засобів

Определения, использованные в руководстве	
Неосложненные ИМП	
ИМП классифицируются как неосложненные при отсутствии функциональных или анатомических аномалий мочевыводящих путей, значимого нарушения функции почек или сопутствующих заболеваний. Дифференциальный диагноз может облегчить диагностику ИМП и серьезных осложнений.	
Цистит	
Можно предположить наличие инфекции нижних отделов мочевыделительной системы в том случае, если симптомы затрагивают исключительно нижние отделы мочеполового тракта (боль при мочеиспускании (алгурия), ургентное мочеиспускание, поллакиурия, боль выше лобкового симфиза).	
Пиелонефрит	
Можно предположить наличие инфекции верхних отделов мочевыделительной системы (пиелонефрит) в том случае, если имеется острая симптоматика, включая боль в боку, болезненность в области почек при перкуссии и/или высокую температуру тела (>38 °C).	
Бессимптомная бактериурия (ББУ)	
Наличие ББУ можно предположить при обнаружении колонизации бактерий и отсутствии признаков инфекции. В диагностических и терапевтических целях необходимо дифференцировать симптоматические ИМП и ББУ. Термин «бессимптомные ИМП» не следует больше использовать, поскольку он не является точным и не способен дифференцировать указанные две формы.	
Рецидивирующие ИМП	
Можно предположить рецидивирующие ИМП, если на протяжении 6 мес развивается ≥2 симптоматических эпизодов или ≥3 симптоматических эпизодов в течение 12 мес.	

Таблица 1. Референтные значения для диагностики различных ИМП и ББУ		
Диагноз	Наличие бактерий	Образец мочи
ОНЦ у женщин	10 ³ КОЕ/мл	Средняя порция мочи
ОНП	10 ⁴ КОЕ/мл	
ББУ	10 ⁵ КОЕ/мл	У женщин: обнаружение в 2 последовательных анализах средней порции мочи
		У мужчин: обнаружение в 1 анализе средней порции мочи
		При заборе мочи при помощи катетера: один вид бактерий (10 ² КОЕ/мл)

Діагностика в стандартних групах: небеременные женщины в пременопаузе

ОНЦ. С вероятностью 80% можно предполагать, что женщины, не имеющие факторов риска развития осложненных ИМП, с характерными типичными симптомами (болезненное мочеиспускание, поллакиурия, urgentные позывы к мочеиспусканию), не имеющие вагинальных проявлений (зуд, изменение характеристик отделяемого секрета), лихорадки, боли в боку, страдают ОНЦ (уровень доказательности IIa). БАМ не является обязательным исследованием у женщин с четкой клинической симптоматикой неосложненного, нерецидивирующего или нерезистентного цистита. При первой манифестации ОНЦ или если ранее пациент не находился

под врачебным наблюдением, необходимо уточнить анамнез и провести медицинское обследование, объем которого определяется имеющимися симптомами (уровень доказательности V-B). При помощи валидизированного опросника «Шкала оценки симптомов острого цистита» (ACSS) можно диагностировать ОНЦ с высокой степенью вероятности, основываясь только на клинических критериях (чувствительность — 94,7%; специфичность — 82,4%; общее количество баллов — ≥6); с его помощью можно оценить степень выраженности симптомов, проанализировать динамику изменения состояния пациента, эффективность лечения (уровень доказательности IIb).

ОНП. Кроме уточнения анамнеза, необходимо провести объективное

обследование, выполнить исследование мочи, включая БАМ (уровень доказательности V-A). Помимо этого, следует рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования (например, ультразвукового исследования (УЗИ) с целью исключения осложняющих факторов (уровень доказательности V-A).

ББУ. Настоятельно не рекомендуется проводить скрининг ББУ у небеременных женщин, не имеющих значимой сопутствующей патологии (уровень доказательности Ia-A).

Рецидивирующие ИМП. У пациентов с рецидивирующими ИМП необходимо однократно выполнить БАМ и УЗИ. Не следует проводить никакие другие инвазивные диагностические тесты (уровень доказательности Ib-B). Больным с персистирующей гематурией

или периодическим обнаружением патогенов, отличных от *E. coli*, могут быть рекомендованы уретроцистоскопия и другие исследования (уровень доказательности V-B; рис.).

Діагностика у беременных женщин, не имеющих сопутствующей патологии

ОНЦ. Так же как и у небеременных женщин, следует уточнить анамнез, но настоятельно рекомендуется провести объективный осмотр, исследовать мочу, включая БАМ (уровень доказательности V-A). После антибиотикотерапии ОНЦ во время беременности следует верифицировать эрадикацию патогена посредством БАМ (уровень доказательности V-A).

ОНП. Диагностика ОНП у беременных женщин аналогична таковой у небеременных пациенток (уровень доказательности V). Объективный осмотр и анализ мочи, в т. ч. БАМ, являются обязательными (уровень доказательности V-A). После антибиотикотерапии пиелонефрита у беременных эрадикацию патогенов следует верифицировать посредством БАМ (уровень доказательности V-A).

ББУ. Систематический скрининг ББУ у беременных женщин не проводится (уровень доказательности Ib-B). Стрип-тесты, используемые для этой цели, имеют очень низкую чувствительность в диагностике ББУ (14-50%) у беременных.

Изолированное использование стрип-тестов с целью диагностики ББУ у беременных является недостаточным (уровень доказательности IV).

Рецидивирующие ИМП. Диагностика рецидивирующих ИМП у беременных женщин без значимой сопутствующей патологии в целом соответствует таковой у молодых женщин без значимой сопутствующей патологии.

Обзор референтных значений показателей, использующихся в диагностике различных ИМП и ББУ, представлен в таблице 1.

Лечение

При выборе антибиотика необходимо учитывать следующие критерии (уровень доказательности Ia-A):

- индивидуальный риск пациента;
- спектр антибактериальной активности и чувствительность патогена к антибиотикам;
- эффективность антибиотика;
- нежелательные явления;
- влияние на развитие резистентности у каждого конкретного пациента (сопутствующий ущерб) и/или в общей популяции (эпидемиологические последствия).

ОНЦ: стандартная группа

Частота спонтанного выздоровления при ОНЦ достаточно высока (на 1-й неделе вероятность спонтанного клинического выздоровления составляет 28%, клинического и микробиологического — 37%). Основная цель лечения заключается в быстром (на протяжении нескольких дней) уменьшении выраженности клинической симптоматики. В нескольких проведенных плацебо-контролируемых исследованиях доказано, что симптомы заболевания разрешаются

Таблица 2. Рекомендуемая эмпирическая кратковременная антибиотикотерапия при неосложненном цистите у женщин в пременопаузе (стандартная группа)						
Препарат	Суточная доза	Длительность	Эффективность эрадикации при инфицировании чувствительными патогенами	Чувствительность	Сопутствующий ущерб	Безопасность / нежелательные явления
Нижеперечисленные антибиотики следует назначать преимущественно при лечении неосложненного цистита						
Фосфомицина трометамол	3000 мг 1 р/сут	1 день	++	+++	+++	+++
Нитрофурантоин	50 мг 4 р/сут	7 дней	+++	+++	+++	++
Нитрофурантоин RT (замедленного высвобождения)	100 мг 2 р/сут	5 дней	+++	+++	+++	++
Нитроксолин	250 мг 3 р/сут	5 дней	+++	+++	+++	+++
Пивмециллиам	400 мг 2-3 р/сут	3 дня	+++	+++	+++	+++
Триметоприм не используется в качестве препарата первой линии, если локальная резистентность <i>E. coli</i> >20%						
Триметоприм	200 мг 2 р/сут	3 дня	+++	+ (+)	++	++ (+)
Следующие антибиотики не используются в качестве препаратов первого выбора в лечении неосложненного цистита						
Цефподоксима проксетил	100 мг 2 р/сут	3 дня	++	++	+	+++
Ципрофлоксацин	250 мг 2 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р/сут	3 дня	+++	+ (+)	++	++
Левифлоксацин	250 мг 1 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Норфлоксацин	400 мг 2 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Офлоксацин	200 мг 2 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Символ	Эрадикация	Чувствительность	Сопутствующий ущерб		Безопасность	
+++	>90%	>90%	Незначительная селекция полирезистентных патогенов, развитие незначительной резистентности к данному классу антибиотиков		Высокая безопасность, незначительные нежелательные явления	
++	80-90%	80-90%	Незначительная селекция полирезистентных патогенов, развитие резистентности к данному классу антибиотиков		Возможны серьезные нежелательные явления	
+	<80%	<80%	Селекция полирезистентных патогенов, развитие резистентности к данному классу антибиотиков		Нет данных	

Таблица 3. Рекомендуемая эмпирическая кратковременная антибиотикотерапия неосложненного пиелонефрита у женщин в пременопаузе (стандартная группа)						
Препарат	Суточная доза	Длительность	Эффективность эрадикации при инфицировании чувствительными патогенами	Чувствительность	Сопутствующий ущерб	Безопасность / нежелательные явления
Пероральные препараты при легком или среднетяжелом течении заболевания						
Ципрофлоксацин	500-750 мг 2 р/сут	7-10 дней	+++	++	+	++
Левифлоксацин	750 мг 1 р/сут	5 дней	+++	++	+	++
Цефподоксима проксетил	200 мг 2 р/сут	10 дней	+++	++	+	+++
Цефтибутен	400 мг 1 р/сут	10 дней	+++	++	+	+++
Первоначальная терапия при тяжелом течении заболевания						
После улучшения самочувствия и получения результатов чувствительности патогенов может быть инициирована пероральная последовательная терапия одним из нижеперечисленных препаратов. Общая длительность лечения составляет 1-2 нед; однако длительность лечения парентеральными антибиотиками не регламентируется						
Препараты первой линии						
Ципрофлоксацин	400 мг 2-3 р/сут		+++	++	+	++
Левифлоксацин	750 мг 1 р/сут		+++	++	+	++
Цефтриаксон	1-2 г 1 р/сут		+++	++	+	+++
Цефотаксим	2 г 3 р/сут		+++	++	+	+++
Препараты второй линии						
Амоксициллин/клавуланат	2,2 г 3 р/сут		++	+	+++	+++
Амикацин	15 мг/кг 1 р/сут		++	++	++	+ (+)
Гентамицин	5 мг/кг 1 р/сут		++	++	++	+ (+)
Цефепим	1-2 г 2 р/сут		+++	++	+	+++
Цефтазидим	1-2 г 3 р/сут		+++	++	+	+++
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Цефтолозан/тазобактам	1,5 мг 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Пиперацillin/тазобактам	4,5 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Эртапенем	1 г 1 р/сут		+++	+++	++	+++
Имипенем/циластатин	1 г / 1 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Меропенем	1 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++

Продолжение на стр. 18.

Практическое руководство: неосложненные внебольничные бактериальные инфекции мочеполового тракта у взрослых — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика

Продолжение. Начало на стр. 16.

быстрее при использовании антибиотиков по сравнению с плацебо. В недавно опубликованном исследовании сравнивали эффективность первичного симптоматического лечения ибупрофеном с немедленным приемом антибиотика. Около 2/3 пациентов, получавших симптоматическое лечение, не нуждались в назначении антибиотика. В свете полученных данных целесообразность симптоматической терапии без применения антибиотиков может рассматриваться при легких и умеренно выраженных симптомах ОНЦ (уровень доказательности IA-B). При выборе способа лечения необходимо должное внимание уделить предпочтениям пациентов. Это особенно важно при назначении первоначального лечения без применения антибиотиков, что может ассоциироваться с более высоким бременем симптомов (уменьшение симптоматики только к 7-му дню: в группе ибупрофена у 163/232 пациентов, в группе фосфомицина — у 186/227 больных; 95% ДИ от -19,4 до -4,0). Решение следует принимать совместно с пациентом.

ББУ

Наличие ББУ увеличивает риск инфицирования пациентов, перенесших вмешательства на мочевыводящих путях, при выполнении которых можно ожидать нарушения целостности слизистой оболочки. В таких случаях ББУ следует активно выявлять, а при ее обнаружении — лечить (уровень доказательности IA-A).

Данные рандомизированных исследований по этому вопросу получены при трансуретральной резекции простаты. В настоящее время нет информации в отношении вмешательств с низким уровнем риска (уретроцистоскопии).

Kazemier и соавт. показали, что у беременных женщин с низким риском осложнений и сопутствующей ББУ вероятность возникновения симптоматического цистита возрастает с 7,9 до 20,2%, если они принимают плацебо или не получают лечения вообще (риск пиелонефрита также увеличивается с 0,6 до 2,4%). Однако ББУ не ассоциирована с возрастанием вероятности преждевременных родов у беременных низкого риска, не получавших терапии.

Общие комментарии по антибиотикотерапии неосложненного цистита

Среди всех групп и классов антибиотиков, преимущественно использующихся для лечения ОНЦ (аминопенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, цефалоспорины II и III поколения, фторхинолоны, фосфомицин-триметамол, нитрофурантоин, нитроксолин, пивмециллинам, триметоприм, триметоприм/сульфаметоксазол), прием фторхинолонов и цефалоспоринов ассоциирован с максимальным риском микробиологического сопутствующего ущерба в виде селекции полирезистентных патогенов и развития *Clostridium difficile*-ассоциированного колита.

Поскольку фторхинолоны и цефалоспорины играют важную роль в лечении осложненных инфекций, клинические последствия возрастания резистентности при их использовании в лечении неосложненных ИМП оценивались более жестко, чем других антибиотиков, рекомендованных для лечения ОНЦ (уровень доказательности V). Поэтому настоятельно не рекомендуется назначать фторхинолоны и цефалоспорины для лечения ОНЦ при условии отсутствия противопоказаний к назначению других препаратов (табл. 2). Также следует

учитывать вероятность достижения конечных точек, значимых для пациентов (уменьшение выраженности симптомов, рецидивы, восходящие инфекции), и индивидуальный риск (разрыв ахиллова сухожилия при приеме фторхинолонов).

ОНП: стандартная группа

Пациенты с ОНП должны начать эффективное лечение антибиотиком как можно раньше, потому что возможно (хотя и нечасто) повреждение почек; данный риск возрастает при увеличении продолжительности, тяжести и частоты таких инфекций. При выборе оптимального антибиотика следует учитывать уровень эрадикации, чувствительность, сопутствующий ущерб и специальные характеристики в отношении нежелательных явлений (уровень доказательности V; табл. 3). Поскольку распространенность ОНП гораздо ниже (0,16%), чем таковая ОНЦ, то сопутствующему ущербу можно уделять меньше внимания.

Предотвращение рецидива ИМП: стандартная группа

Перед инициацией длительного профилактического лечения с женщинами, страдающими рецидивирующими ИМП, следует подробно обсудить мероприятия по уменьшению возможных рисков (недостаточное употребление жидкости, переохлаждение, чрезмерная интимная гигиена; уровень доказательности Ib-A). Если превентивные меры были предприняты, но рецидивы ИМП сохраняются, то долгосрочной антибиотикопрофилактике должен предшествовать длительный пероральный прием лизата *E. coli* (ОМ-89) на протяжении 3 мес (уровень доказательности Ia-B). Следует рассмотреть целесообразность иммунопрофилактики посредством 3 парентеральных инъекций инактивированных специфических

Основные положения

При ИМП большое значение придается клинической диагностике заболевания. При помощи «Шкалы оценки симптомов острого цистита» (ACSS) ОНЦ может быть диагностирован с высокой степенью достоверности; основываясь на клинических критериях, можно оценить тяжесть клинической симптоматики, изменение состояния пациента в динамике и эффективность назначенного лечения.

При неосложненных ИМП с легкими/среднетяжелыми проявлениями симптоматическая терапия ибупрофеном является альтернативой антибиотикам.

ББУ не следует лечить. Только пациентам, перенесшим вмешательства на мочевыводящих путях, которые, вероятно, сопровождалось повреждением слизистой оболочки, может назначаться терапия, поскольку ББУ повышает риск развития инфекции. Поэтому в таких случаях ББУ должна активно диагностироваться, а при ее обнаружении — лечиться.

При рецидивирующих ИМП рекомендуется проводить первичную профилактику без назначения антибиотиков.

Особое внимание в рекомендациях по лечению уделяется стратегии рационального использования антибиотиков. Широкое применение новых рекомендаций врачами всех специальностей, занимающихся лечением ИМП, необходимо для обеспечения дальновидной политики по назначению антибиотиков, а также улучшения стандартов лечения.

энтеробактерий с 1-недельным интервалом (уровень доказательности Ib-C); альтернативным вариантом являются различные фитотерапевтические препараты (уровень доказательности Ib-C). Если частота рецидивов остается достаточно высокой, констатируется неэффективность модификации образа жизни и неантибактериальной профилактики, то следует рекомендовать длительную антибиотикопрофилактику на протяжении 3-6 мес (уровень доказательности IV-B; табл. 4). При наличии взаимосвязи с половым актом следует прибегнуть к посткоитальной профилактике посредством однократного приема антибиотика вместо длительного применения антимикробных препаратов (уровень доказательности Ib-B).

Выводы

Высокая распространенность неосложненных внебольничных ИМП у взрослых и их лечение при помощи антибактериальных препаратов оказывает значительное селекционное давление на патогенные бактерии, а также сопутствующую флору, что существенно влияет на повышение распространения антибиотикорезистентных бактерий в популяции. Взвешенное назначение антибиотиков в соответствии с приведенными показаниями чрезвычайно важно для сохранения эффективности антибиотикотерапии. Рекомендации по лечению сформулированы с учетом стратегии рационального использования антибактериальных препаратов. Всем специалистам, сталкивающимся с лечением ИМП, следует активно использовать доказательства и рекомендации, представленные в обновленном руководстве, для улучшения стандартов лечения и обеспечения дальновидной политики в отношении применения антибиотиков.

Статья печатается в сокращении.

Kranz J. et al. Clinical practice guideline: Uncomplicated bacterial community acquired urinary tract infection in adults-epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 866-73. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0866

Перевела с англ. Татьяна Можина



Таблица 4. Длительная антибиотикопрофилактика рецидивирующих ИМП					
Препарат	Дозировка	Ожидаемая частота ИМП у одного пациента в год	Чувствительность	Сопутствующий ущерб	Безопасность / нежелательные явления
Непрерывная длительная профилактика					
Триметоприм/сульфаметоксазол	40/200 мг 1 р/сут	0-0,2	+(+)	++	++
	40/200 мг 3 р/нед	0,1	+(+)	++	++
Триметоприм	100 мг 1 р/сут	0-1,5	+(+)	++	+++
Нитрофурантоин	50 мг 1 р/сут	0-0,6	+++	+++	++
	100 мг 1 р/сут	0-0,7	+++	+++	++
Цефаклор	250 мг 1 р/сут	0	Нет данных	+	+++
	125 мг 1 р/сут	0,1		+	+++
Норфлоксацин	200 мг 1 р/сут	0	++	+	++
Ципрофлоксацин	125 мг 1 р/сут	0	++	+	++
Фосфомицина трометамол	3 г каждые 10 дней	0,14	+++	+++	+++
Посткоитальная однократная профилактика					
Триметоприм/сульфаметоксазол	40/200 мг	0,3	+(+)	++	++
	80/200 мг	0	+(+)	++	++
Нитрофурантоин	50 мг	0,1	+++	+++	++
	100 мг	0,1	+++	+++	++
Цефалексин	250 мг	0	Нет данных	+	+++
	125 мг	0		+	+++
Норфлоксацин	200 мг	0	++	+	++
Офлоксацин	100 мг	0,03	++	+	++