

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

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

(Часть 2)

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ № 78



Москва 2018

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

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

«16»  2018 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы №



«16»  2018 г.

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

(часть 2)

№ 78

Москва 2018

УДК 616.629-022
ББК 56.9 + 55.14
И 74

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

Авторский коллектив: доктор медицинских наук, профессор Зайцев Андрей Владимирович; доктор медицинских наук, профессор Перепанова Тамара Сергеевна; член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Пушкарь Дмитрий Юрьевич; кандидат медицинских наук Васильев Александр Олегович; доктор медицинских наук, профессор Гвоздев Михаил Юрьевич; кандидат медицинских наук Арефьева Оксана Анатольевна.

Рецензенты: Лоран О.Б., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; Котов С.В., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, руководитель университетской клиники урологии ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ РФ.

В данных учебно-методических рекомендациях освещены основные аспекты диагностики, профилактики и лечения пациентов с осложненной инфекцией органов мочевыводящих путей. Особое внимание уделено вопросам нозокомиальной инфекции, в частности катетерассоциированной инфекции. Рекомендации основаны на современных данных, представленных специалистами Российского общества урологов и Европейской ассоциации урологов, которые могут быть использованы врачами-урологами и врачами общей практики в практической работе.

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

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

Авторы несут персональную ответственность за представленные в учебно-методических рекомендациях данные.

ISBN 978-5-903018-71-0



© Коллектив авторов, 2018
© ИД «АБВ-пресс», 2018

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (Часть 2)

Учебно-методические рекомендации № 78

Москва 2018

Содержание

Введение	5
1. Диагностика	6
1.1. Клинические проявления	6
1.2. Урокультура	6
1.3. Микробиология (спектр и резистентность микроорганизмов)	6
2. Основные принципы лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей	7
2.1. Выбор антимикробных препаратов	7
2.2. Продолжительность антимикробной терапии	8
3. Катетерассоциированная инфекция мочевыводящих путей	10
3.1. Эпидемиология, этиология и патофизиология	10
3.2. Диагностика	11
3.3. Лечение	11
4. Уросепсис	15
4.1. Эпидемиология, этиология и патофизиология	16
4.2. Диагностика	16
4.3. Лечение сепсиса	18
5. Оценка эффективности лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей	21
Заключение	22
Список литературы	23

Введение

Осложненная инфекция мочевыводящих путей (ОИМП) развивается у пациентов с факторами риска, такими как, например, сахарный диабет или иммунодефицит, либо с анатомическими или функциональными нарушениями мочевыводящих путей (обструкция, нарушение опорожнения мочевого пузыря вследствие дисфункции детрузора). Инфицированными являются до 15–20 % мочевых камней, у пациентов с коралловидными камнями более чем в 80 % выделяют микроорганизмы, в том числе уреазопродуцирующие. Основные факторы риска развития ОИМП:

- обструкция мочевыводящих путей;
- инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у мужчин;
- инородное тело;
- беременность;
- нарушенное мочеиспускание;
- диабет;
- пузырно-мочеточниковый рефлюкс;
- иммуносупрессия;
- предшествующее инструментальное вмешательство;
- внутрибольничные инфекции.

Понятие ОИМП включает различные состояния, что делает данную группу пациентов гетерогенной. По этой причине очевидно, что универсальный подход к обследованию и лечению ОИМП невозможен, хотя основные принципы клинического ведения имеют практическое значение у большинства пациентов [1–3].

1. Диагностика

1.1. Клинические проявления

Клиническими симптомами ОИМП могут быть дизурия, urgentное и учащенное мочеиспускание, боль в поясничной области, косто-verteбральном углу, над лоном, а также лихорадка, хотя в некоторых случаях симптомы атипичны – нейрогенный мочевой пузырь или катетерассоциированная инфекция мочевыводящих путей (КАИМП). Клиническая картина может варьировать от тяжелого, острого обструктивного пиелонефрита с неизбежным развитием уросепсиса до послеоперационной КАИМП, которая может спонтанно исчезнуть после удаления катетера. Клиницисты должны также выявлять симптомы, особенно симптомы со стороны нижних мочевых путей, обусловленные не только ИМП, но и другими урологическими заболеваниями, например доброкачественной гиперплазией предстательной железы и нейрогенной дисфункцией мочевыводящих путей.

1.2. Урокультура

Для выявления наличия или отсутствия клинически значимых микроорганизмов при подозрении на ОИМП рекомендуется бактериологическое исследование мочи (урокультура).

1.3. Микробиология (спектр и резистентность микроорганизмов)

Спектр уропатогенов существенно шире, чем при неосложненной ИМП. *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp. и *Enterococcus* spp. выявляются в урокультурах наиболее часто. Семейство *Enterobacteriaceae* является доминирующим (60–75 %), *E. coli* – основной уропатоген, особенно в случаях первичной ИМП. В то же время бактериальный спектр может варьировать со временем и различаться в медицинских учреждениях. Всемирный рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам в последние годы представляет существенную угрозу для общества и бросает вызов клиницистам в связи с ограниченными терапевтическими возможностями. К этим микроорганизмам относятся прежде всего *Enterobacteriaceae*, продуцирующие AmpC β-лактамазу и β-лактамазы расширенного спектра (extended-spectrum β-lactamases, ESBLs), карбапенемрезистентные *Enterobacteriaceae* (CRE) и *Pseudomonas aeruginosa* с множественной резистентностью (MDR).

2. Основные принципы лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей

Соответствующее лечение урологического заболевания или предрасполагающего осложняющего фактора является обязательным.

Оптимальная антимикробная терапия ОИМП зависит от тяжести клинических проявлений, а также от локальной резистентности штаммов микроорганизмов и специфических факторов со стороны пациента (аллергия и др.).

Должно быть выполнено бактериологическое исследование мочи, стартовую эмпирическую терапию необходимо продолжать с учетом чувствительности к антимикробным препаратам выделенных уропатогенов.

2.1. Выбор антимикробных препаратов

Согласно рекомендациям Американского общества специалистов по инфекционным заболеваниям (Infectious Diseases Society of America, IDSA) по лечению неосложненной ИМП антимикробный препарат может быть назначен эмпирически при уровне резистентности основных уропатогенов к нему <20 % при инфекции нижних мочевыводящих путей и <10 % при лечении инфекции верхних мочевыводящих путей.

С учетом уровня резистентности уропатогенов к амоксицилину, ко-амоксиклаву, триметоприму и триметоприм/сульфаметоксазолу эмпирическое лечение пиелонефрита и других случаев ОИМП этими препаратами не рекомендуется. В урологии это относится также к ципрофлоксацину и другим фторхинолонам.

Пациентам с системными симптомами ИМП, нуждающимся в госпитализации, стартовую терапию следует начинать с внутривенного введения аминогликозидов с β -лактамами антибиотиками (амоксициллин, цефалоспорины 2–3-й генерации) или без них. Выбор между этими препаратами должен быть основан на данных о локальной резистентности микроорганизмов, а в дальнейшем – на результатах чувствительности выделенных агентов. Эти рекомендации относятся не только к лечению пиелонефрита, но и ко всем другим случаям ОИМП.

Высокий уровень резистентности, особенно среди пациентов, госпитализированных в урологические отделения, не позволяет автоматически применять фторхинолоны для эмпирической антимикробной терапии, тем более когда пациент принимал ципрофлоксацин в течение последних 6 мес. Фторхинолоны могут быть рекомендованы только для эмпирического лечения пациентов с нетяжелыми клиническими проявлениями ИМП, способных принимать препарат перорально или при наличии анафилактической реакции на β -лактамы антибиотиков.

У пациентов с почечной недостаточностью, трансплантированной почкой, сахарным диабетом, иммунодефицитными состояниями рекомендуется лечение даже бессимптомной кандидурии: амфотерицин внутривенно 0,3–0,6 мг/кг 1 раз в сутки или флуконазол внутривенно или *per os* 200 мг 1 раз в сутки в течение 7–14 дней.

2.2. Продолжительность антимикробной терапии

Рекомендуется назначение антибиотиков в течение 7–14 дней, однако продолжительность зависит от лечения предрасполагающих причин развития ОИМП (табл. 1, 2).

Таблица 1. Основные принципы лечения пациентов с ОИМП [1–3]

Рекомендации	Уровень доказательности
Пациентам с ИМП при наличии системных симптомов необходима госпитализация и стартовая внутривенная антимикробная терапия с учетом данных о локальной резистентности уропатогенов. Дальнейшее лечение проводят согласно результатам чувствительности выделенных микроорганизмов	1b
В случаях предполагаемой резистентности к фторхинолонам >10 % и при наличии противопоказаний к назначению цефалоспоринов 3-й генерации или аминогликозидов для эмпирического лечения женщин с неосложненным пиелонефритом может быть рекомендован ципрофлоксацин	2
У пациентов с системными симптомами ИМП стартовое эмпирическое лечение препаратами, действующими на уропатогены – продуценты β -лактамаз расширенного спектра, проводится только при колонизации такими микроорганизмами	2

Таблица 2. Основные антибактериальные препараты

Лечение	Уровень убе- дительно- сти рекомен- даций
Используются комбинации: <ul style="list-style-type: none">– амоксициллин + аминогликозид;– цефалоспорин 2-й генерации + аминогликозид;– цефалоспорин 3-й генерации внутривенно при наличии системных симптомов ОИМП	Высокий
Ципрофлоксацин рекомендуется при уровне локальной резистентности <10 % в следующих случаях: <ul style="list-style-type: none">– начальное лечение проводится <i>per os</i>;– пациенты не нуждаются в госпитализации;– наличие у пациента анафилактической реакции на β-лактамы антибиотики	Высокий
Ципрофлоксацин и другие фторхинолоны не рекомендуются для эмпирического лечения ОИМП у пациентов в урологических отделениях или при наличии данных об их применении в течение последних 6 мес	Высокий
Лечение изменений в мочевыводящих путях и предрасполагающих осложняющих факторов	Высокий

3. Катетерассоциированная инфекция мочевыводящих путей

Катетерассоциированная инфекция мочевыводящих путей развивается у пациентов, которым выполнялась катетеризация мочевыводящих путей в течение последних 48 ч. В литературе и исследованиях нередко отсутствует четкое разделение катетерассоциированной асимптоматической бактериурии (АБУ) и КАИМП, что затрудняет правильное ведение этой категории пациентов.

3.1. Эпидемиология, этиология и патофизиология

Катетерассоциированная ИМП – ведущая причина вторичной бактериемии в медицинской практике. Источником развития госпитальной бактериемии примерно в 20 % случаев являются мочевыводящие пути, а обусловленная этим состоянием летальность достигает 10 %. Частота развития бактериурии, связанной с наличием постоянного катетера, составляет 3–8 % в день. Продолжительность катетеризации – наиболее важный фактор риска развития КАИМП. Катетеризация нарушает механизмы защиты и облегчает доступ уропатогенов в мочевого пузыря. Постоянные мочевые катетеры способствуют колонизации уропатогенами мочевыводящих путей, разрушению защитного гликозаминогликанового слоя уротелия, увеличивают микробную адгезию к уротелию. Катетерассоциированная инфекция мочевыводящих путей нередко является полимикробным состоянием, вызванным мультирезистентными уропатогенами. Развитие КАИМП может быть обусловлено поступлением микроорганизмов экстралюминально, вдоль наружной части катетера, или интралуминально, вдоль внутреннего просвета катетера. После установки уретрального катетера на его наружной и внутренней поверхностях формируется биопленка, повышающая адгезивную способность микроорганизмов и приводящая к увеличению колонизации бактерий. Сформированная биопленка состоит из 3 слоев: 1) связующего слоя, плотно прикреплённого к поверхности уретрального катетера, 2) основного слоя компактных микроорганизмов и 3) поверхностного слоя, который обращен в просвет уретрального катетера и из которого происходит освобождение свободно мигрирующих микроорганизмов. В большинстве случаев микробные клетки внутри биопленки хорошо защищены от механического смывания потоком мочи, а также от антисептиков и антибио-

тиков. Появление закрытых дренажных систем позволило значительно снизить риск восходящего инфицирования, тем не менее частота бактериурии, вызванной проникновением бактерий в мочевой пузырь через пространство между катетером и стенкой мочеиспускательного канала, остается высокой.

3.2. Диагностика

Клинический диагноз. Клинические признаки и симптомы КАИМП включают появление вновь или усиление лихорадки, озноба, нарушение ментального статуса, недомогание или сонливость в сочетании с болью в пояснице, костовертебральном углу, гематурией, дискомфортом в малом тазу. После удаления катетера у пациента могут отмечаться дизурия, учащенное, императивное мочеиспускание и боль над лоном. Наличие или отсутствие запаха или помутнения мочи у пациента с катетером не должно быть изолированным признаком в дифференциальной диагностике катетерассоциированной АБУ и КАИМП.

Лабораторная диагностика. Микробиологическое определение КАИМП – рост микроорганизмов в титре $\geq 10^3$ КОЕ/мл в моче, полученной однократно из катетера или средней порции при мочеиспускании после удаления в течение предшествующих 48 ч уретрального, надлобкового катетера или катетера-кондома. Наиболее частыми возбудителями ИМП служат *E. coli*, *Enterococcus species*, *Candida species*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella species*, причем к эндогенному развитию КАИМП могут приводить микроорганизмы, колонизирующие область меатуса, ануса или влагалища, а к экзогенным – патогенные микроорганизмы, расположенные на медицинском оборудовании или руках медицинского персонала. Пиурия не является диагностическим признаком КАИМП. Наличие, отсутствие или степень пиурии не должны применяться в дифференциальной диагностике катетерассоциированной АБУ и КАИМП. Пиурия, сопровождающая катетерассоциированную АБУ, не должна рассматриваться как показание к антимикробному лечению. Отсутствие пиурии у пациента с симптомами указывает на другую их причину, а не на наличие КАИМП.

3.3. Лечение

В связи с широким спектром потенциальных возбудителей и их растущей резистентностью к антибиотикам перед началом лечения КАИМП необходимо выполнить бактериологическое исследование мочи. Образец мочи получают из катетера после его замены перед началом антимикробной терапии.

Лечение пациентов с симптомами КАИМП проводят согласно основным рекомендациям по антимикробной терапии ОИМП. Продолжительность антимикробного

лечения может составлять 7 дней у пациентов с быстрым положительным ответом на него и от 2 до 14 дней в случаях худшего эффекта, который зависит от того, остается катетер в мочевыводящих путях или нет. Пациентам с умеренными клиническими симптомами КАИМП может быть назначен левофлоксацин в течение 5 дней. Женщинам в возрасте 65 лет и моложе с КАИМП без симптомов поражения верхних мочевыводящих путей после удаления постоянного катетера рекомендуется 3-дневный курс антимикробной терапии. В случае наличия постоянного катетера в течение 2 нед до появления симптомов КАИМП и необходимости его дальнейшего использования рекомендуется произвести замену катетера. Если катетер может быть удален, выполняют посев мочи, полученной из средней порции, и назначают антимикробную терапию согласно его результатам. При длительных сроках дренирования мочевыводящих путей катетером сроки его замены определяются индивидуально для разных групп пациентов.

Высокий риск развития КАИМП требует детального изучения эффективности существующих методов профилактики данного осложнения. Использование уретральных катетеров с покрытием антисептических и антибактериальных средств позволяет снизить уровень свободно циркулирующих бактерий, а значит, и риск развития КАИМП. Широкое применение находят уретральные катетеры, изготовленные из силикона, поливинилхлорида, пластика, латекса, покрытого политетрафторэтиленом или гидрогелем, и др. С целью профилактики развития КАИМП были разработаны и внедрены в клиническую практику уретральные катетеры различных видов, покрытые антисептическими или антимикробными препаратами. Покрытие может быть как на внутренней, так и на внешней поверхности катетера, а также на обеих поверхностях катетера одновременно; в редких случаях катетер может быть изготовлен из материала, пропитанного антисептическим или антимикробным препаратом, обуславливающим медленное высвобождение последних. В ряде исследований отмечено, что развитие местной воспалительной реакции чаще наблюдается при использовании уретральных катетеров из природной резины, реже – при использовании латексных и силиконовых катетеров. Выбор силиконового катетера также предпочтителен при длительной катетеризации благодаря снижению риска инкрустации солями. Исследования адгезивной способности *E. coli* при использовании уретральных катетеров, покрытых оксидом серебра и фурацилином, показали, что эффективность их применения достигается лишь в первые 5 дней, а снижение адгезии микроорганизмов к поверхности катетера не приводит к значимому уменьшению числа случаев КАИМП.

Перспективное направление в области снижения адгезии бактерий к поверхности катетера – разработка катетеров с липосомальным гидрогелем, содержащим ципрофлоксацин, салициловую кислоту, гиалуроновую кислоту, политетрафторэтилен и др. Было разработано устройство, в основе работы которого лежит принцип низкочастотных ультразвуковых волн, благодаря которому происходит снижение частоты

развития КАИМП за счет предотвращения образования биопленки и увеличения биодоступности антибактериальных препаратов. Данное устройство, по мнению исследователей, также способствует уменьшению боли и дискомфорта, связанных с использованием уретрального катетера. Универсальность устройства позволяет использовать его со всеми существующими моделями уретрального катетера вне зависимости от материала, из которого тот изготовлен, и покрытия, которое на него нанесено. Результаты ряда клинических исследований показали, что генерируемые поверхностные акустические волны вдоль внутренней и наружной стенок уретрального катетера потенцируют иммунный ответ организма.

В настоящее время на кафедре урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова ведется работа по внедрению в клиническую практику разработанной модели уретрального катетера для профилактики КАИМП (табл. 3). Полученные данные показали хорошую переносимость, а также эффективность новой модели в группе больных с длительным дренированием мочевого пузыря [4].

Таблица 3. Основные положения по профилактике КАИМП [5]

Установка уретрального катетера	Уход за уретральным катетером	Удаление
<ul style="list-style-type: none"> • Определение четких показаний к установке уретрального катетера. • Соблюдение гигиены и правил асептики медицинским персоналом. • Использование стерильных расходных материалов. • Обработка головки полового члена (периуретральной зоны канала у женщин) антисептическим раствором. • Предотвращение излишнего движения и тракции уретрального катетера 	<ul style="list-style-type: none"> • Соблюдение гигиены при любых манипуляциях с уретральным катетером и мочеприемником. • Поддержание катетера в чистоте. • Поддержание непрерывной закрытой дренажной системы. • Поддержание беспрепятственного оттока мочи (исключение наличия петель и перегибов трубки мочеприемника). • Положение мочеприемника ниже мочевого пузыря (в том числе при транспортировке). • Проведение забора мочи для клинических исследований через специальный порт. • Замена уретрального катетера или мочеприемника при их неисправности. • Ежедневная оценка необходимости дальнейшего нахождения уретрального катетера (оценка возможности перехода на интермиттирующую катетеризацию) 	<ul style="list-style-type: none"> • Удаление уретрального катетера при отсутствии необходимости его дальнейшего использования. • Определение уровня остаточной мочи после удаления уретрального катетера

Таблица 4. Рекомендации по лечению и профилактике КАИМП [1–3]

Рекомендация	Уровень убедительности
Выполнение урокультуры после удаления катетера перед началом антимикробной терапии	Высокий
Лечение катетерассоциированной АБУ не проводится	Высокий
Лечение катетерассоциированной АБУ перед проведением травмирующих мочевыводящие пути урологических вмешательств (например, трансуретральной резекции предстательной железы или мочевого пузыря)	Высокий
Замена или удаление постоянного катетера перед началом антимикробной терапии	Высокий
Не рекомендуется вводить антисептики или антибиотики в катетер, уретру или обрабатывать ими <i>meatus</i>	Высокий
Не рекомендуется профилактическое назначение антибиотиков для предупреждения ОИМП	Высокий
Срок катетеризации должен быть минимальным	Высокий

Может ли антимикробная профилактика уменьшить риск развития симптомов ИМП после удаления постоянного уретрального катетера? Результаты метаанализа в целом показали пользу антимикробной профилактики для снижения риска инфекционных осложнений после удаления уретрального катетера; вместе с тем результаты ряда исследований, в том числе рандомизированных контролируемых, не подтверждают этот вывод. Рутинное применение антимикробных препаратов для предупреждения симптомов ИМП после удаления уретрального катетера не рекомендуется.

4. Уросепсис

В соответствии с междисциплинарным консенсусом Society of Critical Care Medicine (SCCM) и European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) от 2016 г. сепсис в настоящее время рассматривается как жизнеугрожающая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию [6]. Уросепсис необходимо диагностировать на ранней стадии развития, особенно в случаях КАИМП. Синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), характеризовавшийся лихорадкой или гипотермией, лейкоцитозом или лейкопенией, тахикардией и тахипноэ, которому ранее уделялось большое внимание, в настоящее время не включен в терминологию сепсиса.

Лечение уросепсиса включает адекватную интенсивную терапию, соответствующую и срочную антимикробную терапию, дополнительное обследование и оптимальное лечение изменений в мочевыводящих путях. Ликвидация обструкции и дренирование абсцессов в мочевыводящих путях является первоочередной задачей. В лечении пациентов необходимы междисциплинарный подход, участие урологов, реаниматологов и специалистов по инфекционным болезням.

Уросепсис развивается у пациентов как в амбулаторной урологической практике, так и в госпитальных условиях. Частота нозокомиального уросепсиса может быть снижена путем сокращения времени госпитализации пациентов, числа необязательных уретральных катетеризаций, раннего удаления постоянного мочевого катетера, использования закрытых систем дренирования и ежедневных асептических мероприятий. Сепсис диагностируется при клиническом подозрении на инфекционный процесс, сопровождающийся признаками системного воспаления, наличием симптомов органной дисфункции и гипотонией с развитием тканевой гипоксии (табл. 5).

Таблица 5. Определение и критерии сепсиса и септического шока [6, 7]

Заболевание	Определение
Сепсис	Жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегуляцией ответа организма на инфекцию. В клиническом отношении органная дисфункция может быть представлена увеличением балла ≥ 2 по шкале SOFA. Для быстрой идентификации используют шкалу qSOFA: частота дыхания 22/мин или больше, нарушение сознания или систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст. или менее

Заболевание	Определение
Септический шок	Вариант сепсиса, при котором выраженные циркуляторные, клеточные и метаболические нарушения ассоциированы с более высоким риском смерти по сравнению с собственно сепсисом. Пациенты с септическим шоком характеризуются необходимостью вазопрессорной поддержки для сохранения среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст., уровнем лактата в сыворотке крови > 2 ммоль/л (> 18 мг/дл) при отсутствии гиповолемии

4.1. Эпидемиология, этиология и патофизиология

Инфекция мочевыводящих путей может манифестировать от бактериурии с ограниченными клиническими симптомами до тяжелого сепсиса за очень короткое время. Сепсис чаще развивается у мужчин, чем у женщин. В последние годы общая частота сепсиса увеличивалась на 8,7 % в год, при этом частота летальных исходов снижалась (с 27,8 до 17,9 % с 1995 по 2000 г). Грамотрицательные микроорганизмы являются доминирующими при уросепсисе, хотя сохраняется роль грамположительной флоры и грибов.

При уросепсисе так же, как и в случаях сепсиса других типов, тяжесть состояния во многом зависит от ответа организма пациента. К пациентам с высоким риском развития сепсиса относятся пожилые люди, лица, страдающие диабетом, пациенты с иммунодефицитом, перенесшие трансплантацию органов или получавшие химиотерапию по поводу рака или лечение кортикостероидами. В то же время уросепсис зависит от местных факторов – наличия камней в мочевыводящих путях, их обструкции на любом уровне, врожденных уропатий, нейрогенных расстройств мочеиспускания или эндоскопических манипуляций.

4.2. Диагностика

Для оценки системных симптомов сепсиса используется шкала SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score) или ее упрощенная экспресс-версия (quickSOFA score) (см. табл. 5). Значение 2 балла по шкале SOFA отражает наличие как минимум 10 % риска смерти пациента в сравнении с показателем 1 балл. Экспресс-версия данной шкалы позволяет быстро оценить 3 простых клинических признака без ожидания получения лабораторных показателей.

При подозрении на сепсис необходимо выполнить микробиологические исследования мочи, 2 образцов крови и, если возможно, отделяемого по дренажу. Ранние методы визуализации – ультразвуковое исследование и компьютерная томография.

Физиология и биохимические маркеры. *E. coli* остается основным уропатогеном. В ряде стран наблюдается высокий уровень резистентности бактериальных штаммов или наличие мультирезистентности микроорганизмов, затрудняющих лечение. Чаще страдают скомпрометированные пациенты (например, с диабетом или иммунодефицитом).

Цитокины в качестве маркеров сепсиса. Цитокины участвуют в патогенезе развития сепсиса. Данные молекулы регулируют амплитуду и продолжительность воспалительного ответа организма. В ответ на действие различных инфекционных стимулов они выделяются из моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток. Комплексный баланс между про- и противовоспалительным ответом при тяжелом сепсисе нарушается. Иммуносупрессивная фаза следует за первоначальным провоспалительным механизмом. Сепсис свидетельствует о невозможности эрадикации патогенов или нерегулируемой и чрезмерной активации воспаления. Существует генетическая предрасположенность развития сепсиса у некоторых пациентов. Механизмы органной недостаточности и смерти пациентов с сепсисом остаются понятными только частично.

Биохимические маркеры. Прокальцитонин является неактивным про-пептидом кальцитонина. В норме у здоровых людей в сыворотке крови его уровень не определяется. Во время тяжелых, генерализованных инфекций (бактериальных, паразитарных и грибковых) уровень прокальцитонина повышается. Вместе с тем в случаях вирусных инфекций или воспалительных реакций неинфекционной природы уровень прокальцитонина не повышается или остается умеренным. Мониторинг прокальцитонина применяется в ранней диагностике сепсиса и дифференциальной диагностике с тяжелыми воспалительными заболеваниями небактериальной природы. Средний региональный про-адренормедулин (MR-proADM) – другой маркер сепсиса. Эффективность прогностических биомаркеров при сепсисе сильно зависит от тяжести заболевания. Степень полиорганной недостаточности не влияет на точность MR-proADM при прогнозировании смертности. Таким образом, MR-proADM является полезным прогностическим биомаркером для раннего выявления пациентов с сепсисом с умеренной тяжестью заболевания, но с риском смертности. Уровень лактата в сыворотке крови служит маркером органной дисфункции и также связан с вероятностью смерти пациента с сепсисом.

4.3. Лечение сепсиса

Предупреждение сепсиса. Септический шок – наиболее частая причина смерти пациентов, госпитализированных с ИМП, особенно с нозокомиальной инфекцией (20–40 %). Лечение уросепсиса комбинированное, включающее устранение причины (обструкция мочевыводящих путей), адекватную интенсивную терапию и эффективную антимикробную терапию.

Наиболее эффективные методы предупреждения нозокомиального уросепсиса совпадают с рекомендациями по профилактике других нозокомиальных инфекций:

- изоляция всех пациентов, инфицированных мультирезистентными микроорганизмами, для предупреждения их перекрестной передачи;
- правильное применение антимикробных препаратов для профилактики и лечения установленных инфекций с целью предупреждения селекции резистентных штаммов. Антибиотики необходимо выбирать с учетом данных об основных патогенах в данном лечебном учреждении;
- сокращение сроков госпитализации пациентов. Длительное пребывание в стационаре перед операцией ведет к увеличению риска развития нозокомиальных инфекций;
- раннее удаление постоянных уретральных катетеров в зависимости от состояния пациентов. Нозокомиальная ИМП связана с катетеризацией мочевого пузыря и установкой мочеточниковых стентов. Антибиотикопрофилактика не предупреждает колонизацию стентов микроорганизмами, она наблюдается у 100 % пациентов с постоянными мочеточниковыми стентами и в 70 % случаев их временной установки;
- использование закрытых систем дренирования является предпочтительным;
- выбор наименее инвазивных методов устранения обструкции мочевыводящих путей до стабилизации состояния пациента;
- соблюдение ежедневных мер асептики: рутинное использование стерильных перчаток, дезинфекция рук и инфекционный контроль для предупреждения перекрестной передачи инфекций;
- эффективная периоперативная антимикробная профилактика.

Антимикробная терапия. Инициальная эмпирическая антимикробная терапия должна проводиться препаратами широкого спектра действия, способными проявить активность в отношении всех возможных возбудителей (табл. 6); при возможности необходимо учитывать результаты бактериологических исследований. Дозировка антимикробных препаратов имеет большое значение и у пациентов с сепсисом должна быть высокой, за исключением больных с почечной недостаточностью. Антибиотики необходимо назначить не позднее 1 ч после клинического подозрения на наличие сепсиса.

Таблица 6. Схемы эмпирической антимикробной терапии уросепсиса и септического шока

Антибиотик	Дозирование	Комментарий
Цефотаксим (Cefotaxime)	2 г 3 раза в сутки 7–10 дней	Возможны более длительные курсы у пациентов с медленным клиническим ответом
Цефтазидим (Ceftazidime)	1–2 г 3 раза в сутки	
Цефтриаксон (Ceftriaxone)	1–2 г/сут	
Цефепим (Cefepime)	2 г 2 раза в сутки	
Пиперациллин/тазобактам (Piperacillin/tazobactam)	4,5 г 3 раза в сутки	
Цефтолозан/тазобактам (Ceftolozane/tazobactam)	1,5 г 3 раза в сутки	
Цефтазидим/авибактам (Ceftazidime/avibactam)	2,5 г 3 раза в сутки	
Гентамицин (Gentamicin*)	5 мг/кг/сут	
Амикацин (Amikacin*)	15 мг/кг/сут	
Эртапенем (Ertapenem)	1 г/сут	
Имипенем/циластатин (Imipenem/cilastatin)	0,5 г 3 раза в сутки	
Меропенем (Meropenem)	1 г 3 раза в сутки	

*Не изучались при монотерапии уросепсиса.

Устранение причин. Обструкция мочевыводящих путей – наиболее частая урологическая причина уросепсиса. Ликвидация обструкции и удаление инородных тел, таких как катетеры или конкременты, — первоочередная и неотложная стратегия лечения.

Дополнительные лечебные мероприятия

- При восполнении объема циркулирующей крови рекомендуется использовать кристаллоиды в дозе 30 мл/кг или альбумин, если кристаллоиды не приводят к адекватному увеличению артериального давления.
- В качестве вазопрессора первого выбора применяется норадреналин, назначают также добутамин, стимулирующий сердечную деятельность и являющийся представителем избирательных стимуляторов β_1 -адренорецепторов миокарда.

- Гидрокортизон назначается, если при инфузионной терапии и введении вазопрессоров не достигается среднее артериальное давление ≥ 65 мм рт. ст.
- Проводится трансфузия препаратов крови для поддержания уровня гемоглобина на уровне 70–90 г/л.
- Проводится механическая вентиляция легких.
- Применяется минимальная седация, желательно без назначения миорелаксантов.
- Поддерживается уровень глюкозы в крови < 10 ммоль/л посредством внутривенного введения инсулина.
- С целью профилактики тромбэмболических осложнений следует использовать низкомолекулярный или нефракционированный гепарин.
- Для профилактики развития стрессовых язв в желудочно-кишечном тракте применяются ингибиторы протонной помпы.
- Необходимо раннее начало энтерального питания (< 48 ч).
- В схему лечения в первые сутки могут быть добавлены внутривенные иммуноглобулины, например пентаглобин 5 мл/кг/сут в течение 3 дней.

5. Оценка эффективности лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей

Эффективность лечения пациентов с ОИМП определяется на основании клинических и лабораторных изменений. Вероятность рецидива ИМП и появления резистентных штаммов микроорганизмов гораздо выше, чем после терапии неосложненной ИМП. Рекомендуется проведение бактериологических исследований мочи до и через 5–9 дней после окончания терапии, а в дальнейшем через 4–6 нед. Прогноз лечения ОИМП зависит от индивидуальных факторов. Необходимы коррекция всех анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей, лечение сопутствующих заболеваний. При наличии дренажей и катетеров в мочевыводящих путях излечение ИМП возможно только после их удаления.

Заключение

Лечение пациентов, страдающих ОИМП, в условиях существенного роста резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам является в современной клинической практике сложной задачей. От клиницистов требуются соблюдение основных принципов диагностики ИМП и следование разработанным рекомендациям по ее лечению, что позволит снизить рост резистентности уропатогенов. В России подписано Распоряжение Правительства РФ № 2045-р от 25.09.2017 г., содержащее Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности на период до 2030 г. Эта стратегия определяет политику государства по ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, биологическим и химическим средствам, пути изучения механизма появления антимикробной резистентности и мониторинг ее распространения, методы совершенствования мер ее предупреждения, принципы разработки противомикробных препаратов и альтернативных средств для профилактики, диагностики и лечения заболеваний инфекционного характера.

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

Список литературы

1. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.uroweb.org.
2. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: Федеральные клинические рекомендации. М., 2017.
3. Урология. Клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 480 с.
4. Васильев А.О., Говоров А.В., Рева И.А. и др. Альтернативные подходы к профилактике и лечению послеоперационных осложнений путем внедрения в практику новых моделей урологического катетера. Урология 2016;6:5–10.
5. Lo E., Nicolle L.E., Coffin S.E. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(5):464–79. DOI: 10.1086/675718. PMID: 24709715.
6. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):762–74. DOI: 10.1001/jama.2016.0288. PMID: 26903335.
7. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250–6. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B. PMID: 12682500.

Зайцев Андрей Владимирович, **Перепанова** Тамара Сергеевна,
Пушкарь Дмитрий Юрьевич и др.

Инфекции мочевыводящих путей (Часть 2)

Учебно-методические рекомендации № 78

Редактор-корректор: Е.П. Врублевская

Дизайн: Е.В. Степанова

Верстка: Е.А. Прокофьева

Подписано в печать ????.2018 г.
Формат 148 x 210 мм
Гарнитура GaramondNarrowC
Печать офсетная.
Тираж ??? экз.
Отпечатано в типографии ООО «??»
Заказ № ?

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
109443, Москва, Каширское ш., 24, стр. 15
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru



9 785903 101871 0

