

Бессимптомная бактериурия – современная тактика диагностики и лечения

(Лекция)

Г.В. Волгина

**ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»
Минздравсоцразвития России, г. Москва**

Asymptomatic bacteriuria: modern management and treatment

Lecture

G. V. Volgina

**Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Russian Federal Health Agency**

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, бессимптомная бактериурия, диагностика, лечение.

Бессимптомная бактериурия представляет собой микробиологический диагноз, который должен быть основан на результатах культуры образца мочи, собранного с максимальным ограничением загрязнения и доставленного в лабораторию своевременно, чтобы ограничить бактериальный рост. Бессимптомная бактериурия распространена, но ее частота широко варьирует в популяции в зависимости от возраста, пола, сексуальной активности, наличия мочеполовых аномалий и ассоциированных заболеваний. Несмотря на то что у лиц с бессимптомной бактериурией риск симптоматической инфекции мочевого тракта увеличен, ее лечение не снижает частоты симптоматической инфекции. Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии оправданы у беременных женщин, перед травматическими урологическими исследованиями, операциями на мочеполовой системе, трансплантацией почки и у женщин с сохраняющейся бактериурией после удаления мочевого катетера.

Asymptomatic bacteriuria is a microbiological diagnosis which should be based on results of culturing of urine samples collected avoiding contamination and transported to the laboratory as quickly as possible to limit bacterial growth. Asymptomatic bacteriuria is common, however its prevalence widely varies in population with age, sex, sexual activity, the presence of genitourinary abnormalities and the associated diseases. In spite of the fact that in persons with asymptomatic bacteriuria the risk of a symptomatic urinary tract infection is increased, its treatment does not reduce the frequency of symptomatic infection. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria is justified at pregnant women, before traumatic urological researches, surgical operations on genitourinary system, kidney transplantation in women with a remaining bacteriuria after excision of urinary catheter.

Key words: urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, diagnosis, treatment.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одной из самых частых бактериальных инфекций, с которой встречаются врачи различных специальностей. ИМП – термин, который охватывает широкий круг заболеваний, характеризующихся микробной колонизацией мочи и/или микробной инвазией с развитием инфекционного процесса в какой-либо части мочеполового тракта от наружного отверстия уретры до коркового вещества почек (в последнем случае речь идет об апостематозном пиелонефрите).

Бактериальная колонизация мочевыводящих путей и, соответственно, изолированное присутствие бактерий в образце мочи (даже в сочетании с лейкоцитами), полученном в условиях, исключающих контаминацию,

при отсутствии клинических проявлений мочевой инфекции определяется как бессимптомная бактериурия (ББ), или бессимптомная ИМП.

В клинической медицине широко обсуждается необходимость скрининга ББ у пациентов с высоким риском развития симптоматической ИМП, выработка критериев диагностики и тактики ведения пациентов.

Показания к антибактериальной терапии при ББ в различных популяциях остаются спорными. В настоящее время получила распространение концепция, основывающаяся на результатах клинических исследований, согласно которой антибактериальное лечение способствует уменьшению частоты симптоматической ИМП и улучшению клинических исходов. Это привело

Адрес для переписки: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. ГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет», кафедра нефрологии ФПДО

Телефон: 8 (499) 196-10-11. Волгина Галина Владимировна

E-mail: volginagv@mail.ru

Таблица 1

Распространенность бессимптомной бактериурии в популяции

Группы населения	Распространенность, %
<i>Женщины</i>	
Здоровые женщины в пременопаузе	1,0–5,0
Женщины 50–70 лет в постменопаузе	2,8–8,6
Беременные женщины	1,9–9,5
<i>Пожилые пациенты старше 70 лет, живущие в обществе</i>	
Женщины	10,8–16,0
Мужчины	3,6–19,0
<i>Пожилые пациенты в домах престарелых</i>	
Женщины	25–50
Мужчины	15–40
<i>Пожилые пациенты, требующие долгосрочной медицинской помощи</i>	
Женщины	25,0–50,0
Мужчины	15,0–40,0
<i>Пациенты с сахарным диабетом</i>	
Женщины	9,0–27,0
Мужчины	0,7–11
<i>Пациенты с повреждениями спинного мозга</i>	
С непостоянным катетером	23,0–89,0
Со сфинктеротомией и презервативным катетером	57,0
<i>Пациенты с постоянным катетером</i>	
Краткосрочным	9,0–23,0
Долгосрочным	100
<i>Пациенты на гемодиализе</i>	
Пациенты на гемодиализе	28,0

к широкому толкованию показаний к антибиотикотерапии при ББ, в частности у девочек-подростков, пациентов с сахарным диабетом (СД), при катетер-ассоциированной и рецидивирующей бактериурии.

С другой стороны, сторонники противоположной точки зрения обращают внимание на то, что анти-микробная терапия может приводить к эрадикации менее вирулентных и инвазии более патогенных микроорганизмов, а также к росту их антибактериальной устойчивости. В частности, у женщин нарушается нормальная микрофлора влагалища (в основном за счет уменьшения лактобактерий), что способствует колонизации влагалища энтеробактериями и грибами, которые в дальнейшем могут колонизировать уретру и мочевого пузырь с развитием реинфекции.

В публикуемой лекции мы представляем основные положения по диагностике ББ и тактике лечения пациентов старше 18 лет, основанные на результатах рандомизированных и контролируемых исследований, практических рекомендаций Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA), согласованных с обществом нефрологов и геронтологов. Критерии IDSA разработаны на основе четкой методической стратификации всех положений в соответствии со степенью обоснованности применения и категории доказательности. К сожалению, в рекомендациях вопросы лечения ограничиваются лишь общими положениями, и проблемы профилактики симптоматической или бессимптомной ИМП не обсуждаются. Этот пробел восполняют опубликованные в 2005 году Рекомендации по диагностике и лечению неосложненной инфекции мочевыводящих путей Американской ассоциации семейных врачей и рекомендации Американского колледжа терапевтов «Инфекции мочевыводящих путей».

Распространенность бессимптомной бактериурии

Бессимптомная бактериурия широко распространена, но ее распространенность значительно варьирует в разных популяциях в зависимости от пола, возраста, половой активности, функциональных и структурных нарушений в мочевыделительной системе, сопутствующих состояний и заболеваний (табл. 1).

В раннем детстве ББ выявляется чрезвычайно редко и составляет 0,001% у мальчиков в возрасте до 5 лет, возникая, как правило, при анатомических отклонениях со стороны мочевыделительной системы. Для молодых здоровых мужчин ББ также не характерна, в то время как у пожилых ее частота увеличивается от 3,6 до 19%, преимущественно вследствие нарушения пассажа мочи, обусловленного гиперплазией простаты.

Среди здорового женского населения распространенность ББ также увеличивается с возрастом – от 1% среди школьниц до 16% и более среди женщин 70 лет и старше. У молодых женщин она тесно связана с сексуальной активностью. В частности, она имеет место у 5% здоровых пременопаузальных замужних женщин, но только у 0,7% монахинь. При беременности частота ББ варьирует от 2 до 9% и более в зависимости от социально-экономического положения женщины, отражая в большинстве таких случаев колонизацию

микроорганизмами периуретральной области, имеющуюся до беременности.

Бактериурия характерна для женщин с СД и в несколько раз превышает таковую у здоровых женщин, достигая 9–27%, при этом она больше коррелирует с длительностью заболевания и наличием осложнений СД, чем с метаболическими параметрами контроля диабета. У мужчин с СД различий в частоте ББ по сравнению с таковой у мужчин того же возраста в общей популяции не установлено.

Бессимптомная бактериурия и лейкоцитурия часто выявляются у диализных пациентов (28%), что обусловлено уменьшением диуреза и недостатком адекватного ополаскивания мочевого пузыря, способствующих росту бактерий. Особенно характерна она для пациентов с повреждениями спинного мозга, с нарушениями функции мочевого пузыря или мочевыми катетерами. В частности, при кратковременном стоянии уретраль-

ных катетеров ее частота составляет 9–23%, тогда как при долговременных катетерах или уретральных стенках она выявляется в 100% случаев.

Следует отметить, что лейкоцитурия при отрицательных результатах бактериального исследования мочи неспецифична для ИМП и рассматривается как признак воспаления мочевого тракта различной этиологии, в том числе при туберкулезе почек, болезнях, передающихся половым путем. Лейкоцитурия без бактериурии может быть также и признаком тубулоинтерстициального нефрита и даже активного гломерулонефрита. Поэтому интерпретация лейкоцитурии в отсутствие бактериурии требует анализа всей клинической картины заболевания.

Диагностическая оценка бактериурии

По-существу, ББ представляет собой микробиологический диагноз, основанный на исследовании образца мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки, что позволяет в наибольшей степени ограничить рост бактерий. У здорового человека моча в почках и мочевом пузыре стерильна, в то же время выявление в моче бактерий не обязательно свидетельствует о наличии инфекционного заболевания. Например, при мочеиспускании в мочу попадают непатогенные микробы из нестерильного нижнего отдела уретры. Появление и размножение бактерий в моче может быть связано и с ее длительным стоянием до проведения анализа, а также несоблюдением гигиены сбора мочи (поступление бактерий с наружных половых органов).

Для выявления бактерий в моче существуют ориентировочные методы (химические тесты, микроскопия) и бактериологические тесты (посев мочи на стерильность).

Нитритный тест (нитритные полоски)

Для выявления ИМП в учреждениях первичной медицинской помощи часто используют нитритные тесты, которые основаны на превращении нитратов в нитриты под действием присутствующих в моче в основном грамотрицательных микроорганизмов. При инфекции с не продуцирующими нитриты возбудителями (грамположительная кокковая флора – энтерококк, стафилококк) использование нитритных полосок дает отрицательный результат, что не позволяет исключить бессимптомную ИМП у пациентов. Чувствительность метода составляет от 40 до 70%.

Комбинация нитритного теста с эстеразой лейкоцитов дает более специфичные в сравнении с изолированным использованием тестов результаты. Тест-полоски с эстеразой лейкоцитов, используемые для обнаружения лейкоцитов в моче, имеют чувствительность 75–96% и специфичность 94–98%.

Микроскопия

Бактериурия при микроскопии мочи выявляется, если в поле зрения микроскопа при увеличении $\times 400$ обнаруживается 1 и более бактерий, что предполагает

рост колоний в культуре более 10^5 (100 000) бактерий в 1 мл мочи. Чувствительность теста составляет 61–88%, специфичность – 65–94%.

Бактериологическое исследование (посев мочи на стерильность)

В настоящее время золотым стандартом диагностики ИМП является посев мочи, который проводят с целью идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам. Бактериурия оценивается по количеству колониеобразующих единиц (КОЕ) микробов в единице объема. Ее величина зависит от способа получения материала для исследования, конкретного заболевания и пола пациента.

Критерии диагноза бессимптомной бактериурии

Согласно рекомендациям IDSA, диагноз ББ без признаков ИМП может быть установлен в следующих случаях:

- у женщин при выделении одного и того же штамма бактерий в количестве 10^5 КОЕ/мл не менее чем в двух образцах средней порции мочи, последовательно собранных в асептических условиях с промежутком более 24 часов;
- у мужчин при однократном выделении бактериального штамма в количестве 10^5 КОЕ/мл;
- у лиц обоего пола в образце мочи, полученной при катетеризации мочевого пузыря, при однократном выделении бактериального штамма в количестве $\geq 10^2$ (100) КОЕ/мл.

При хронических заболеваниях почек, затрудненном мочеиспускании, а также при инфицировании некоторыми нетипичными микроорганизмами (например, *Proteus*, *S. saprophyticus* и разновидности *Candida*) ББ констатируется при более низком показателе – $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

Критерием диагностически значимой бактериурии признается показатель 10^5 КОЕ/мл, если он определяется повторно, с различными интервалами (до 1 недели). Исследования последних лет показали, что если у женщин в двух анализах выявляется ББ, то она с вероятностью 95% выявится и при третьем исследовании. У мужчин оказалось достаточным и одного положительного анализа (вероятность повторения 98%). Важно отметить и то, что повторное исследование может быть выполнено как в тот же день при другом независимом мочеиспускании, так и в следующие дни. Бактериурия у мужчин с 10^3 КОЕ/мл также является достоверной (97%), но у них, как правило, отмечаются симптомы заболевания мочевого тракта, поэтому данная бактериурия не относится к бессимптомной.

Микробиология бессимптомной бактериурии

При бактериурии обычно превалирует какой-либо один вид бактерий, присутствие двух и более видов (*Lactobacilli*, *Corynebacteria species*, *Gardnerella*, *alpha-haemolytic streptococci*, *aerobes*), скорее всего, свидетельствует о контаминации мочи флорой аногенитальной

зоны вследствие неправильного забора пробы (ложная бактериурия).

У женщин наиболее часто высеваются штаммы *E. coli* (около 80%), которые характеризуются меньшей вирулентностью, чем штаммы *E. coli*, выделенные от пациенток, страдающих клинически выраженными ИМП. Другие представители *Enterobacteriaceae*, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus species*, *Enterobacter sp.*, *S. Saprophyticus*, высеваются более редко. В качестве возможных причин рецидивов ИМП при беременности предполагают инфицирование *Proteus mirabilis* и *Enterococcus faecalis*.

Для мужчин при ББ наиболее характерно выделение *Proteus mirabilis*, а также коагулазонегативных стафилококков, грамотрицательных микроорганизмов и *Enterococcus spp.* При наличии постоянного катетера вне зависимости от пола обычно отмечается полимикробная бактериурия, и наиболее часто в этих случаях высеваются *Pseudomonas aeruginosa* и уреазопродуцирующие микроорганизмы, такие как *P. mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*.

Тактика ведения лиц с бессимптомной бактериурией

Небеременные женщины в пременопаузе и женщины в постменопаузе

Исходы ББ у пременопаузальных небеременных женщин были изучены в краткосрочных и долгосрочных проспективных когортных исследованиях. Было показано, что в течение первой недели после выявления ББ, вероятность развития симптоматической ИМП возрастает в 8 раз. Долгосрочные когортные исследования также сообщили об увеличении частоты симптоматической ИМП у женщин с идентифицированной при скрининге ББ. Показано, что в последующие 15 лет ИМП возникала в 55% случаях (в 7,5% развивался пиелонефрит), тогда как при отсутствии ББ эти показатели были равны 10 и 0% соответственно.

Возраст, а также антибактериальная терапия у женщин не коррелировали с развитием симптоматической ИМП в дальнейшем. В проспективном контролируемом рандомизированном исследовании женщины с ББ получали в течение одной недели терапию нитрофуранами или плацебо. При этом в группе получавших лечение частота через 6 мес. ББ была значительно ниже, но через год различия исчезали, и эпизоды клинической ИМП возникали с одинаковой частотой в обеих группах. Таким образом, установлено, что у женщин лечение ББ не снижает вероятность клинического проявления ИМП и не предотвращает последующие эпизоды бактериурии.

Анализ результатов исследований позволил прийти к заключению, что хотя здоровые пременопаузальные женщины с ББ имеют повышенный риск развития симптоматической ИМП, лечение ББ в таких случаях снижает ее частоту, но не оказывает влияния на частоту ее эпизодов в будущем. Отсутствуют убедительные данные о связи ББ с долгосрочными неблагоприятными результатами.

В наблюдениях, продолжавшихся до 15–24 лет, показано также, что ББ не коррелировала с неблагоприятными

отдаленными исходами (в том числе с артериальной гипертензией, развитием хронической болезни почек, злокачественных заболеваний мочеполовой системы) и с выживаемостью.

По этим причинам IDSA считает нецелесообразным скрининг и лечение ББ у небеременных женщин в пременопаузе.

Беременные женщины

Беременность в результате действия прогестерона вызывает снижение мышечного тонуса и перистальтики мочеточников, а также тонуса мочевого пузыря. Как следствие, замедляется скорость пассажа мочи, растет количество остаточной мочи, что способствует пузырно-мочеточниковому рефлюксу, расширению почечных лоханок и верхних отделов мочеточников с формированием физиологического гидронефроза беременных. Функциональные нарушения в мочевыделительной системе и механическая обструкция мочевыводящих путей растущей маткой, изменение физико-химических свойств мочи способствуют бактериальному росту и восходящей миграции бактерий в верхние отделы мочевыводящих путей. Считают, что медулярные отделы почек особенно чувствительны к инфекции из-за препятствия их гипертонической среды миграции лейкоцитов, фагоцитозу, действию комплемента.

Анализ многочисленных независимых исследований показал, что ИМП могут быть причиной ряда серьезных осложнений беременности и родов. Так, у беременных женщин с ББ повышается риск преждевременных родов (в 1,5–2 раза), нежелательных исходов для плода, в частности рождения недоношенных детей с низкой массой тела, развития пиелонефрита (в 20–30 раз) по сравнению с женщинами без бактериурии.

В систематический Кокрановский обзор было включено четырнадцать рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивались результаты антибиотикотерапии ББ, выявленной во время дородового скрининга, с плацебо или отсутствием лечения. Анализ результатов всех исследований показал эффективность антибиотикотерапии в устранении бактериурии (ОР 0,25, 95% ДИ 0,14–0,48), снижении риска развития пиелонефрита до 1–4% (ОР 0,23, 95% ДИ 0,13–0,41) и преждевременных родов. Антибиотикотерапия ассоциировалась также со снижением частоты случаев новорожденных с низкой массой тела (ОР 0,66, 95% ДИ 0,49–0,89), что согласуется с современными представлениями о роли инфекции в нежелательных исходах беременности.

Приведенные данные явились основанием для подтверждения установившейся в последние годы в развитых странах практики жесткого ведения беременных с ББ, что дало позитивные результаты.

Учитывая высокую вероятность развития восходящей симптоматической ИМП у беременных с ББ, осложнений во время беременности с риском летального исхода для матери и плода, всем пациенткам показано скрининговое обследование с выделением культуры мочи. Оптимальная частота скрининга не определена.

Американская ассоциация акушеров и гинекологов рекомендует бактериологическое исследование мочи

между 12-й и 16-й неделями беременности и лечение в случае положительного ответа. Повторное бактериологическое исследование мочи необходимо в течение третьего триместра в связи с возможным риском рецидива ББ у пролеченных пациенток даже в отсутствие симптомов ИМП. Динамическое обследование беременных женщин, у которых при первом скрининге не обнаружена ББ, не рекомендуется.

IDSА считает необходимым скрининг ББ у беременных женщин между 12-й и 16-й неделями гестации не менее одного раза и лечение в случае положительного ответа.

Женщины с сахарным диабетом

В многочисленных контролируемых исследованиях женщин с СД было показано достаточно частое выявление ББ и повышение риска развития клинически явной ИМП с серьезным прогнозом. Полученные результаты явились аргументом в пользу необходимости выявления ББ и проведения антибактериальной терапии при ее обнаружении.

Однако в последующем выяснилось, что эти меры не снижают риск клинически явной ИМП. В проспективных когортных исследованиях женщин с наличием или отсутствием ББ различия по частоте развития клинической ИМП, смертности, прогрессированию осложнений СД (диабетической нефропатии) не выявились как через 18 мес., так и последующие 14 лет. Точно так же в рандомизированном контролируемом исследовании эффективности антибактериального лечения женщин с СД и ББ показано, что антибактериальная терапия не замедляла и не снижала частоту возникновения симптоматической ИМП и количество госпитализаций в последующие 3 года. Кроме того, среди женщин с СД, которые получали антибактериальную терапию по поводу ББ, чаще наблюдались неблагоприятные побочные эффекты препаратов в виде дисбиоза кишечника, системного кандидоза, аллергических реакций и других.

Результаты исследований позволили рабочей группе IDSА прийти к заключению о нецелесообразности скрининга и лечения ББ у женщин с сахарным диабетом.

Пожилые пациенты с бессимптомной бактериурией

Многоцентровые исследования, проведенные в последние годы в группах пожилых и старых лиц с ББ, не имевших структурных и функциональных нарушений мочевого выделительной системы, показали, что антибактериальная терапия не снижает частоту клинически проявляющейся ИМП и не улучшает выживаемость. В то же время в таких случаях отмечено увеличение частоты побочных эффектов и реинфекций антибиотикорезистентными микроорганизмами.

Неблагоприятные исходы, связанные с ББ, в когорте мужчин-ветеранов старше 65 лет, прослеженных в течение нескольких последующих лет, отсутствовали.

Таким образом, IDSА не рекомендует проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии у пожилых пациентов.

Пациенты с уретральными катетерами

Приблизительно 80% «скоропомощных» пациентов с кратковременными уретральными катетерами (<30 дней) получают антимикробную терапию, обычно по показаниям, не связанным с ИМП. Столь высокая частота применения антимикробной терапии делает оценку результатов лечения ББ проблематичной. Проспективное когортное исследование 235 случаев катетер-ассоциированной инфекции среди 1497 пациентов, 90% которых были бессимптомными, выявило только один случай вторичной септицемии. В исследовании «случай–контроль» было установлено, что бактериурия, обусловленная уретральной катетеризацией, увеличивает летальность в 3 раза, но объяснение этой связи осталось неясным, и многофакторный анализ показал, что антимикробная терапия не влияла на связь с летальностью.

В другом проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности антимикробного лечения катетер-ассоциированной ББ, сохраняющейся в течение 48 час после удаления краткосрочных катетеров у женщин, установлено значительное улучшение исходов болезни при проведении 14-дневного курса антибактериальной терапии. В это исследование были включены госпитализированные женщины относительно молодого возраста (в среднем 50 лет) с краткосрочным стоянием катетера в мочевом пузыре (средняя продолжительность 3 дня). В группе женщин, не получавших терапию, в 17% случаев появились симптомы ИМП, в то время как среди женщин группы лечения случаев симптоматической ИМП не отмечено.

У пациентов с **длительными** и/или постоянными катетерами всегда присутствует бактериурия, но лечение требуется только при клинических проявлениях ИМП. Помутнение мочи или появление зловонного запаха часто индуцирует вызов врача с ожиданием возможного обследования и антибактериального лечения. Однако перечисленные симптомы при отсутствии клинических проявлений ИМП еще не являются показаниями для анализа мочи, посева мочи или назначения терапии. Наблюдение пациентов из учреждений для хронических больных с длительной постоянной катетеризацией и бактериурией не выявило различия по случаям лихорадки или реинфекции между группами пациентов, пролеченных цефалексином (Кефлекс), и не получавших терапию. В то же время у пациентов, получивших антибиотикотерапию дважды, были в дальнейшем зафиксированы эпизоды развития устойчивости к цефалексину.

Для снижения риска клинически проявляющихся ИМП в случаях, когда это возможно, следует удалить постоянный катетер и выполнить непостоянную асептическую катетеризацию. Замена длительного постоянного катетера Фолея – условие снижения риска бактериемии, и антибактериальное лечение или профилактика при этом не показаны.

IDSА рекомендует не подвергать скринингу и не лечить ББ у пациентов с постоянным уретральным катетером, но у женщин с персистирующей катетер-ассоциированной бактериурией в тече-

ние как минимум 48 часов после удаления катетера это лечение может быть обосновано.

Пациенты с повреждениями спинного мозга

У пациентов с повреждениями спинного мозга независимо от пола наблюдается более высокая частота как ББ, так и клинически проявляющихся ИМП. У пациентов с повреждениями спинного мозга и ББ, стандартно прелеченных антибиотиками, было выявлено раннее рецидивирование бактериурии после лечения. У 93% пациентов, пролеченных в течение 7–14 дней антибиотиками, через 30 дней снова обнаруживалась ББ. Посев мочи после лечения показал также увеличение антибактериальной резистентности. Проспективное рандомизированное исследование пациентов с ББ, нуждавшихся в периодической катетеризации, выявило схожую частоту встречаемости ИМП в дальнейшем, независимо от того, назначались или нет с профилактической целью антибиотики.

Анализ ряда многоцентровых исследований, проведенных в последние годы у лиц с травмой спинного мозга, показал, что лечение ББ нецелесообразно и приводит к большому числу побочных явлений, не увеличивая выживаемости лиц этого контингента.

Хоть и существует несколько исследований по вопросу ББ у пациентов с повреждениями спинного мозга, обзорные статьи и одобренные руководства подтверждают рекомендации IDSA, согласно которым ББ не должна подвергаться скринингу и лечению у пациентов с повреждениями спинного мозга.

У пациентов с повреждениями спинного мозга скрининг и лечение бессимптомной бактериурии не обоснованы.

Урологическое обследование и оперативное вмешательство

У пациентов с ББ, которые переносят оперативные и травматические инструментальные манипуляции на мочеполовой системе, связанные с повреждением слизистой оболочки мочевого тракта и риском кровотечения, отмечается высокая частота бактериемии и сепсиса. Так, после трансуретральной резекции предстательной железы бактериемия диагностируется у 60% пациентов, сепсис – у 6–10%. Ретроспективный анализ и проспективные рандомизированные клинические исследования поддерживают эффективность антимикробного лечения в предотвращении этих осложнений у мужчин с ББ после трансуретральной резекции простаты. Представлено немного информации, относящейся к другим инвазивным процедурам на мочеполовом тракте, но любое вмешательство с высокой вероятностью кровотечения из слизистых оболочек нужно считать риском ББ, и как следствие – симптоматической ИМП.

Оптимальное время культурального исследования образца мочи, как и начала антимикробной терапии, в таких случаях не определено. Было предложено проведение антибактериальной терапии в течение 72 часов перед урологическим вмешательством, но ряд исследователей считает, что подобная продолжительность лечения чрезмерна и создает возможность суперин-

фекции перед процедурой. Полагают, что наиболее эффективной тактикой антибактериальной терапии является ее назначение в ночь перед процедурой или немедленно после ее проведения.

Изучение исходов оперативных и инструментальных манипуляций на мочеполовой системе показало, что предварительная антибактериальная терапия ББ значительно улучшает прогноз. Однако следует отметить, что в послеоперационном периоде бактериурия, как правило, не бывает бессимптомной, а редкие случаи ББ не влияют на дальнейшее послеоперационное течение.

Диализным пациентам с ББ перед операцией трансплантации почки необходимо провести профилактическое лечение антибиотиками, во время, когда они подвергаются агрессивным урологическим диагностическим процедурам, чтобы предотвратить септические осложнения. Так, обследование и лечение ББ перед трансплантацией почки дает достоверно положительные результаты, в то же время после операции лечение ББ не влияет ни на выживаемость трансплантата, ни на развитие криза отторжения.

Таким образом, анализ результатов исследований позволил рабочей группе IDSA прийти к заключению о **нецелесообразности скрининга** и лечения ББ у следующих категорий пациентов:

- женщины в пременопаузе, не беременные (А-I);
- женщины с сахарным диабетом (А-I);
- пожилые, живущие дома (А-II);
- госпитализированные пожилые пациенты (А-I);
- пациенты с повреждением спинного мозга (А-II);
- пациенты с мочевым катетером (А-I).

Для пациентов с трансплантированной почкой или другими трансплантированными органами рекомендацией за или против проведения скрининга или лечения ББ нет (С-III).

Обязательный скрининг и лечение ББ рекомендуется:

- беременным женщинам (А-I);
- перед операциями на мочевых путях и половых органах (А-I), инструментальными исследованиями и манипуляциями, при которых возможно кровотечение и повреждение слизистой оболочки, повторной катетеризации мочевого пузыря (А-III), причем антибактериальная терапия должна начинаться незадолго до операции; после операции при отсутствии других показаний (например, катетер *in situ*) терапия не продолжается (А-II);
- при сохранении катетер-ассоциированной бактериурии у женщин спустя 48 ч после удаления катетера (В-I);
- диализным пациентам с ББ перед операцией трансплантации почки, во время, когда они подвергаются агрессивным урологическим диагностическим процедурам, и с целью профилактики септических осложнений на фоне последующей иммуносупрессивной терапии.

Принципы лечения бессимптомной бактериурии

При назначении антибактериальной терапии следует учитывать результаты микробиологического посева

мочи, антимикробную активность и резистентность, так как **эмпирическая терапия у пациентов с ББ не проводится**. С учетом того, что большая часть микроорганизмов является внебольничными штаммами, высокий уровень антибиотикорезистентности не ожидается. В то же время следует учитывать, что в последние годы во многих странах мира отмечается тенденция к значительному повышению устойчивости микрофлоры к ампициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, ампициллину/сульбактаму, ко-тримоксазолу и нефторированным хинолонам (налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота). Необходимо иметь в виду и тот факт, что частота выделения уропатогенной кишечной палочки, резистентной к данным препаратам, имеет значимые различия. В связи с этим для рационального выбора антибактериальной терапии необходимо использовать локальные данные по устойчивости уропатогенов.

Считается, если уровень резистентности уропатогенных штаммов *E. coli* к антибиотику составляет в регионе более 10–20%, то это является предпосылкой ограничения его использования как препарата выбора. Было показано, что при использовании ко-тримоксазола для терапии неосложненных ИМП, вызванных устойчивыми к этому антибиотику штаммами *E. coli*, клиническая и микробиологическая эффективность терапии снижается в 2 раза. Уровень резистентности внебольничных штаммов *E. coli*, по данным исследования, проведенного в России, представлен в табл. 2.

В связи с тем что при ББ микроорганизмы колонизируют исключительно слизистые оболочки без глубокого проникновения в ткани, должны создаваться высокие концентрации антибиотика в моче. С этих позиций, с учетом уровня природной активности и приобретенной устойчивости для лечения ББ предпочтительно использовать как препараты 1-й линии – фторированные хинолоны, так и 2-й линии – нитрофураны. Данные препараты не создают в других тканях терапевтических концентраций, и соответственно, их применение

сопровождается меньшим риском селекции резистентных штаммов микроорганизмов в популяции и нарушениями биоценоза макроорганизма.

Также в качестве препарата 2-й линии рекомендуется фосфомицина трометамол (монурал), который препятствует адгезии микроорганизмов *E. coli* и *Enterococcus spp.* к уротелию и длительно сохраняется в высоких концентрациях в моче после однократного приема. Важно подчеркнуть отсутствие феномена перекрестной устойчивости между монуралом и соединениями, принадлежащими к другим группам – бета-лактамами, цефалоспорины и др. Однократный прием 3,0 г фосфомицина столь же эффективен в эрадикации возбудителя, как и 7-дневный прием нитрофурантоина. Увеличение продолжительности приема фосфомицина не дает существенного прироста его эффективности, и однократная доза препарата, действующая в течение 10 дней, приводит к эрадикации возбудителя в 63%, а ципрофлоксацина – в 89% случаев.

Цефалоспорины (цефалексин, цефуроксим и цефиксим), также могут быть использованы как препараты 2-й линии. Хорошая чувствительность сохраняется к цефалоспорином III поколения, однако они характеризуются слабой активностью в отношении стафилококков и отсутствием таковой против энтерококков. Отметим, что широкий спектр антибактериальной активности часто приводит к развитию неблагоприятных побочных эффектов, в связи с чем такие препараты следует использовать при невозможности применения или неэффективности препаратов 1-й линии.

Продолжительность курса антибактериальной терапии ББ составляет от 1 дня (фосфомицин) до 3–7 дней – в зависимости от клинической ситуации. При рецидивах повторно проводят лечение в течение 7–10 дней. При ББ, возникшей после катетеризации мочевого пузыря у женщин, назначают однократный прием антибиотика.

Принципы лечения бессимптомной бактериурии у беременных женщин

Беременных женщин с ББ или клиническими проявлениями ИМП необходимо пролечить и периодически обследовать на протяжении всей беременности (А–III). При выборе антимикробного препарата следует учитывать его безопасность для плода, высокую активность и низкий уровень резистентности возбудителя к препарату (табл. 2), концентрацию препарата в моче и комплаентность. Во всем мире широко пользуются категориями риска применения лекарственных средств, и в частности вопросами переносимости и безопасности препаратов во время беременности и лактации. Рекомендации разработаны Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств США (FDA – Food and Drug Administration) (табл. 3).

Выбор препаратов, которые можно назначать во время беременности, ограничен. Если нет объективной информации, подтверждающей безопасность применения лекарственного средства при беременности или лактации, назначать их не следует. Наиболее эффективный и безопасный режим антибактериальной терапии ББ при беременности не ясен.

Таблица 2

Частота резистентности *E. coli* к пероральным антибиотикам при инфекциях мочевых путей в России [1]

Антибиотик	Категория пациентов	
	Беременные с ИМП, n = 117	ИМП у взрослых, n = 428
Ампициллин (амоксициллин)	31,6	37,1
Амоксициллин/клавуланат	3,4	2,6
Цефуроксим	3,4	2,4
Ко-тримоксазол	14,5	21
Нитрофурантоин	4,3	1,2
Налидиксовая кислота	–	6,9
Ципрофлоксацин	–	4,3
Фосфомицин	0	0
Нитроксолин	–	92,9

Таблица 3

Категории риска применения лекарственных средств при беременности и лактации (FDA USA)

Категория риска	Клиническое обоснование
A	В результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместре беременности, нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах
B	Изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, но адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено
C	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск
D	Имеются доказательства риска неблагоприятного действия на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением данной группы лекарственных средств у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск
X	Изучение репродукции на животных показало высокий риск развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, противопоказаны при беременности

Согласно Рекомендациям Европейской и Американской урологических ассоциаций, для лечения неосложненных ИМП у беременных женщин перорально применяют антибактериальные препараты, которые относятся к категории риска В: пенициллины и их производные, цефалоспорины, **нитрофурантоин** и фосфомицина трометамол (табл. 4).

Наиболее безопасной группой антибактериальных препаратов являются β-лактамы. Но следует отметить, что β-лактамы обычно не в состоянии ликвидировать патогенные микроорганизмы в периуретральной и перивагинальной области, что увеличивает риск реинфекции, а цефалексин не активен против *Enterococcus spp.*

Для лечения ББ у беременных женщин может быть использован амоксициллин/клавуланат, но предпочтение следует отдавать фосфомицина трометамолу, учитывая высокую распространенность штаммов *E. coli*, резистентных к аминопеницилинам. Устойчивость внебольничных штаммов *E. coli* к амоксициллину/ампициллину в России составляет 31,6%, что следует учитывать при выборе препарата (табл. 2).

Среди цефалоспоринов рассматривают препараты I, II поколения (цефазолин, цефокситин, цефуросим, цефметазол, цефалотин) и III поколения (цефиксим) как эффективные и достаточно безопасные при лечении беременных.

Нитрофурантоин применяют в течение 7 дней и только до 36-й недели гестации.

К антибактериальным препаратам, **абсолютно противопоказанным** при гестации, относятся:

- фторхинолоны, которые оказывают повреждающее действие на хрящевую ткань суставов и могут вызвать развитие артропатий у плода;

- оксолиновая кислота (грамурин) и пипемидиновая кислота (пимидель, палин, уропимид) повышают риск фетотоксических эффектов;

- тетрациклины, которые повышают частоту дефектов формирования скелета у плода, а также зубной эмали, вызывают желто-коричневое окрашивание зубов.

Следует соблюдать **осторожность** при назначении:

- ко-тримоксазола, так как триметоприм, являясь антифолатным агентом, может влиять на развитие нервной трубки в ранние сроки беременности, а при

Таблица 4

Категории риска применения antimicrobных препаратов при беременности или грудном вскармливании при инфекции мочевых путей (FDA USA)

Антимикробный препарат	Категории риска
Пенициллины	B
Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат (Аугментин) Ампициллин	
Цефалоспорины	B
Цефуросим (Цефтин) Цефалексин (Кефлекс)	
Фосфомицина трометамол (Монурал)	B
Нитрофурантоин (Фурадантин)	B
Макролиды	
Азитромицин Джозамицин (при хламидийной инфекции)	B
Кларитромицин Мидекамицин Рокситромицин	C
Фторхинолоны	C
Ципрофлоксацин (Ципро) Гатифлоксацин (Теквин) Левифлоксацин (Леваквин) Норфлоксацин (Нороксин)	
Триметоприм	C, D – первый триместр
Триметоприм/сульфаметоксазол (Бактрим, Септра)	C, D – последний триместр

назначении препарата в III триместре возникает риск развития гипербилирубинемии и ядерной желтухи новорожденных. Данная группа лекарственных средств относится к категории риска C, и их назначение возможно только во II триместре беременности. Однако, учитывая и резистентность к ко-тримоксазолу (от 14,5

до 21%), и риск побочных эффектов, его применение нецелесообразно;

– нитрофурантоина, который после 36-й недели гестации может стать причиной редкого, но серьезного осложнения, связанного с развитием гемолитической анемии у плода и новорожденного при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы; отношение к применению нитрофуранов неоднозначное, в ряде стран они противопоказаны при беременности;

– аминогликозидов из-за риска ото- и нефротоксичности, нарушения нейромышечного проведения, повреждения 8-й пары черепно-мозговых нервов у плода. Безопасность применения других аминогликозидов (тобрамицин, канамицин, амикацин) при гестации исследована недостаточно;

– нитроксолина (5-нитрокс, 5-НОК) – вызывает периферические полиневриты и атрофию зрительного нерва, эмбриотоксический эффект в I триместре, возможное токсическое влияние на печень плода при применении препарата в конце беременности; запрещен в подавляющем большинстве стран.

В последнее десятилетие рекомендации по длительности и кратности применения антимикробных препаратов претерпели существенные изменения. Ранее обычно предлагалось продолжать антибактериальную терапию на протяжении всей беременности, однако при анализе результатов современных исследований достоверных различий в частоте симптоматической, персистирующей или рецидивирующей ИМП при назначении антибактериальных препаратов коротким или продолжительным курсами не было установлено.

Беременным женщинам с ББ IDSA рекомендует курс антибактериальной терапии от 3 до 7 дней (А-III) или однократный прием фосфомицина трометамола, которые снижают риск симптоматической ИМП на 80–90%.

После лечения необходимо проводить периодический контроль анализов мочи (А-III) (ежемесячное культуральное исследование мочи для контроля за возможным рецидивом заболевания). При повторном обнаружении бактериурии (16–33%) назначается повторное лечение на основании чувствительности выявленных в моче микроорганизмов к антибиотикам. При неудачном повторном курсе терапии предлагаются следующие подходы – проведение супрессивной (низкодозовой) антибактериальной терапии до родов

и в течение 2 недель после родов с ежемесячным бактериологическим контролем, исключение структурно-функциональных нарушений, способствующих нарушению пассажа мочи.

Таким образом, скрининг и лечение ББ оправданы у беременных женщин, перед инструментальными исследованиями, операциями на мочеполовой системе и перед трансплантацией почки, у женщин с сохраняющейся бактериурией после удаления мочевого катетера.

Следует заметить, что в практических рекомендациях Американского общества инфекционных болезней подчеркивается, что они не подменяют клиническое решение врача.

Литература

1. Рафальский ВВ, Чилова РА, Ищенко АИ. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ практики выбора антибактериальной терапии в России // Эффектив. фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2006. № 6. С. 20–24.
2. Car J. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care // BMJ. 2006. Vol. 332. P. 94–97.
3. Grabe M, Bjerklund-Jobansen T, Botto H. et al. EAU. Guidelines on urological infections / European Association of Urology Guidelines // Arnhem, The Netherlands. European Association of Urology. 2010. P. 1–110.
4. Guinto V, De Guia B, Festin M. et al. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. 2010. Vol. 9. CD007855.
5. Gupta K, Hooton T, Naber K. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52 (5). P. 103–120.
6. Nicolle L, Bradley S, Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 40. P. 643–654.
7. Nys S, van Merode T, Bartelds A. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 57 (5). P. 955–958.
8. Najar MS, Saldanha CL, Bandy KA. Approach to urinary tract infections // Indian J Nephrol. 2009. Vol. 19 (4). P. 129–139.
9. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy // European Journal of Clinical Investigation. 2008. Vol. 38 (Suppl 2). P. 50–57.
10. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. Issue 4. CD000490.

Дата получения статьи: 9.06.11
Дата принятия к печати: 30.09.11